



# BREVET D'INVENTION

CERTIFICAT D'UTILITÉ - CERTIFICAT D'ADDITION

## COPIE OFFICIELLE

Le Directeur général de l'Institut national de la propriété industrielle certifie que le document ci-annexé est la copie certifiée conforme d'une demande de titre de propriété industrielle déposée à l'Institut.

Fait à Paris, le 15 JUIL. 2003

Pour le Directeur général de l'Institut  
national de la propriété industrielle  
Le Chef du Département des brevets

A handwritten signature in black ink, which appears to read 'M+leuch', is written over a horizontal line.

Martine PLANCHE

INSTITUT  
NATIONAL DE  
LA PROPRIÉTÉ  
INDUSTRIELLE

SIEGE  
26 bis, rue de Saint Petersburg  
75800 PARIS cedex 08  
Téléphone : 33 (0)1 53 04 53 04  
Télécopie : 33 (0)1 53 04 45 23  
[www.inpi.fr](http://www.inpi.fr)





26 bis, rue de Saint Pétersbourg  
75800 Paris Cedex 08  
Téléphone : 01 53 04 53 04 Télécopie : 01 42 94 86 54

# BREVET D'INVENTION CERTIFICAT D'UTILITÉ

Code de la propriété intellectuelle - Livre VI



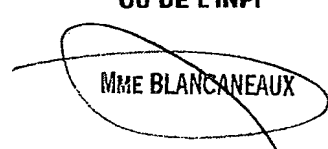
REQUÊTE EN DÉLIVRANCE 1/2

**Important !** Remplir impérativement la 2ème page.

Cet imprimé est à remplir lisiblement à l'encre noire

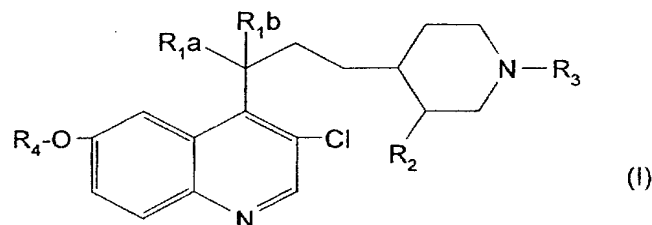
DB 540 W / 190603

<b>REMISE DES PIÈCES</b> DATE <b>11 SEPT 2002</b> LIEU <b>75 INPI PARIS</b> N° D'ENREGISTREMENT <b>0211213</b> NATIONAL ATTRIBUÉ PAR L'INPI DATE DE DÉPÔT ATTRIBUÉE <b>11 SEP. 2002</b> PAR L'INPI		<b>1 NOM ET ADRESSE DU DEMANDEUR OU DU MANDATAIRE</b> À QUI LA CORRESPONDANCE DOIT ÊTRE ADRESSÉE AVENTIS PHARMA S.A. Monsieur Pierrick ROUSSEAU Département des Brevets 102, route de Noisy 93235 ROMAINVILLE Cédex	
<b>V s r 'férences pour ce dossier</b> (facultatif) SI/FRAV2002/0025			
<b>Confirmation d'un dépôt par télécopie</b> <input type="checkbox"/> N° attribué par l'INPI à la télécopie			
<b>2 NATURE DE LA DEMANDE</b>		<b>Cochez l'une des 4 cases suivantes</b>	
Demande de brevet		<input checked="" type="checkbox"/>	
Demande de certificat d'utilité		<input type="checkbox"/>	
Demande divisionnaire		<input type="checkbox"/>	
<i>Demande de brevet initiale</i> N° _____ Date ____/____/____ <i>ou demande de certificat d'utilité initiale</i> N° _____ Date ____/____/____			
Transformation d'une demande de brevet européen <i>Demande de brevet initiale</i>		<input type="checkbox"/> N° _____ Date ____/____/____	
<b>3 TITRE DE L'INVENTION (200 caractères ou espaces maximum)</b> Dérivés de la quinolyl propyl pipéridine, leur procédé et intermédiaires de préparation et les compositions qui les contiennent.			
<b>4 DÉCLARATION DE PRIORITÉ</b> <b>OU REQUÊTE DU BÉNÉFICE DE</b> <b>LA DATE DE DÉPÔT D'UNE</b> <b>DEMANDE ANTÉRIEURE FRANÇAISE</b>		Pays ou organisation _____ N° _____ Date ____/____/____ Pays ou organisation _____ N° _____ Date ____/____/____ Pays ou organisation _____ N° _____ Date ____/____/____ <input type="checkbox"/> S'il y a d'autres priorités, cochez la case et utilisez l'imprimé «Suite»	
<b>5 DEMANDEUR</b>		<input type="checkbox"/> S'il y a d'autres demandeurs, cochez la case et utilisez l'imprimé «Suit »	
Nom ou dénomination sociale		AVENTIS PHARMA S.A.	
Prénoms			
Forme juridique		Société Anonyme à Directoire et Conseil de Surveillance	
N° SIREN		3 . 0 . 4 . 4 . 6 . 3 . 2 . 8 . 4	
Code APE-NAF			
Adresse	Rue	20, avenue Raymond Aron	
	Code postal et ville	92160	ANTONY
Pays		FRANCE	
Nationalité		Française	
N° de téléphone (facultatif)		01 49 91 53 12	
N° de télécopie (facultatif)		01 49 91 46 10	
Adresse électronique (facultatif)			

REMISE DES PIÈCES DATE <b>11 SEPT 2002</b> LIEU <b>75 INPI PARIS</b> N° D'ENREGISTREMENT <b>0211213</b> NATIONAL ATTRIBUÉ PAR L'INPI		Réservé à l'INPI
<b>Vos références pour ce dossier :</b> <i>(facultatif)</i>		SI/FRAV2002/0025
<b>6 MANDATAIRE</b>		
Nom		ROUSSEAU
Prénom		Pierrick
Cabinet ou Société		AVENTIS PHARMA S.A Département des Brevets
N° de pouvoir permanent et/ou de lien contractuel		
Adresse	Rue	102, route de Noisy
	Code postal et ville	93235 ROMAINVILLE
N° de téléphone <i>(facultatif)</i>		01 49 91 53 12
N° de télécopie <i>(facultatif)</i>		01 49 91 46 10
Adresse électronique <i>(facultatif)</i>		
<b>7 INVENTEUR (S)</b>		
Les inventeurs sont les demandeurs		<input type="checkbox"/> Oui <input checked="" type="checkbox"/> Non <b>Dans ce cas fournir une désignation d'inventeur(s) séparée</b>
<b>8 RAPPORT DE RECHERCHE</b>		
Établissement immédiat ou établissement différé		<input checked="" type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
Paiement échelonné de la redevance		<b>Paiement en deux versements, uniquement pour les personnes physiques</b> <input type="checkbox"/> Oui <input checked="" type="checkbox"/> Non
<b>9 RÉDUCTION DU TAUX DES REDEVANCES</b>		
<b>Uniquement pour les personnes physiques</b> <input type="checkbox"/> Requête pour la première fois pour cette invention <i>(joindre un avis de non-imposition)</i> <input type="checkbox"/> Requête antérieurement à ce dépôt <i>(joindre une copie de la décision d'admission pour cette invention ou indiquer sa référence) :</i>		
Si vous avez utilisé l'imprimé «Suite», indiquez le nombre de pages jointes		
<b>10 SIGNATURE DU DEMANDEUR OU DU MANDATAIRE</b> (Nom et qualité du signataire)  Pierrick ROUSSEAU Mandataire		<b>VISA DE LA PRÉFECTURE OU DE L'INPI</b>   MME BLANCANEUX

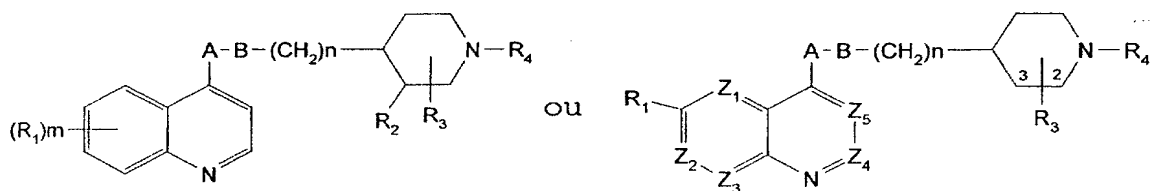
DERIVES DE LA QUINOLYL PROPYL PIPERIDINE, LEUR PROCEDE ET  
INTERMEDIAIRES DE PREPARATION ET LES COMPOSITIONS QUI LES  
CONTIENNENT

La présente invention concerne des dérivés de quinolyl  
 5 propyl pipéridine de formule générale :



qui sont actifs comme antimicrobiens. L'invention concerne  
 également leur procédé et intermédiaires de préparation et  
 10 les compositions pharmaceutiques les contenant.

Dans les demandes de brevet WO 99/37635 et WO 00/43383  
 ont été décrits des dérivés de quinolyl propyl pipéridine  
 antimicrobiens, de formule générale :

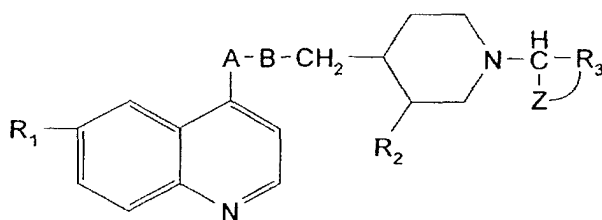


dans laquelle le radical  $R_1$  est notamment alcoxy (C1-6),  $R_2$   
 15 est hydrogène,  $R_3$  est en position -2 ou -3 et représente  
 alcoyle (C1-6) pouvant être éventuellement substitué par 1 à  
 3 substituants choisis parmi thiol, halogène, alcoylthio,  
 trifluorométhyl, carboxy, alcoyloxycarbonyle,  
 alcoylcarbonyle, alcényloxycarbonyle, alcénylcarbonyle,  
 20 hydroxy éventuellement substitué par alcoyle ...,  $R_4$  est un  
 groupe  $-CH_2-R_5$  pour lequel  $R_5$  est sélectionné parmi alcoyle  
 hydroxyalcoyle, alcényle, alcynyle, tétrahydrofuryle,  
 phényl alcoyle éventuellement substitué, phényl alcényle

éventuellement substitué, hétéroarylalcoyle éventuellement substitué, hétéroaroyle éventuellement substitué ..., n est 0 à 2, m est 1 ou 2 et A et B sont notamment oxygène, soufre, sulfinyle, sulfonyle,  $NR_{11}$ ,  $CR_6R_7$  pour lequel  $R_6$  et  $R_7$

5 représentent H, thiol, alcoylthio, halo, trifluorométhyle, alcényle, alcénylcarbonyle, hydroxy, amino, et  $Z_1$  à  $Z_5$  sont N ou  $CR_{1a}$  ..

Dans la demande de brevet européen EP30044 ont été décrits des dérivés de quinoléine utiles comme  
10 cardiovasculaires, répondant à la formule générale :



dans laquelle  $R_1$  est notamment alcoyloxy, A-B est  $-CH_2-CH_2-$ ,  $-CHOH-CH_2-$ ,  $-CH_2-CHOH-$ ,  $-CH_2-CO-$  ou  $-CO-CH_2-$ ,  $R_1$  est H, OH ou alcoyloxy,  $R_2$  est éthyle ou vinyle,  $R_3$  est notamment alcoyle,  
15 hydroxyalcoyle, cycloalcoyle, hydroxy, alcényle, alcynyle, tétrahydrofuryle, phénylalcoyle, diphénylalcoyle éventuellement substitué, phénylalcényle éventuellement substitué, benzoyl ou benzoylalcoyle éventuellement substitué, hétéroaryle ou hétéroarylalcoyle éventuellement  
20 substitué et Z est H ou alcoyle ou forme avec  $R_3$  un radical cycloalcoyle.

Il a maintenant été trouvé, et c'est ce qui fait l'objet de la présente invention, que les produits de formule générale (I) pour lesquels :

25  $R_{1a}$  est un atome d'hydrogène ou d'halogène ou un radical hydroxy, amino, alcoylamino, dialcoylamino, hydroxyamino, alcoyloxyamino ou alcoyl alcoyloxy amino et  $R_{1b}$  est un atome d'hydrogène, ou  $R_{1a}$  et  $R_{1b}$  forment un groupement oxo,

$R_2$  représente un radical carboxy, carboxyméthyle ou  
30 hydroxyméthyle,

$R_3$  représente un radical alcoyle (1 à 6 atomes de carbone) substitué par un radical phénylthio pouvant lui même porter 1 à 4 substituants choisis dans le groupe constitué par halogène, hydroxy, alcoyle, alcoyloxy, trifluorométhyle, trifluorométhoxy, carboxy, alcoyloxy-carbonyle, cyano et amino, par un radical cycloalcoylthio dont la partie cyclique contient 3 à 7 chaînons, pouvant lui-même porter un ou plusieurs substituants choisis parmi halogène et trifluorométhyle, ou par un radical hétéroarylthio de 5 à 6 chaînons comprenant 1 à 4 hétéroatomes choisis parmi l'azote, l'oxygène et le soufre, pouvant lui-même porter un ou plusieurs substituants choisis dans le groupe constitué par halogène, hydroxy, alcoyle, alcoyloxy, trifluorométhyle, trifluorométhoxy, carboxy, alcoyloxy-carbonyle, cyano et amino ou  $R_3$  représente un radical propargyle substitué par un radical phényle pouvant lui même porter 1 à 4 substituants choisis dans le groupe constitué par halogène, hydroxy, alcoyle, alcoyloxy, trifluorométhyle, trifluorométhoxy, carboxy, alcoyloxy-carbonyle, cyano et amino, ou substitué par un radical cycloalcoyle contenant 3 à 7 chaînons pouvant lui-même porter un ou plusieurs substituants choisis parmi halogène et trifluorométhyle, ou substitué par un radical hétéroaryle de 5 à 6 chaînons comprenant 1 à 4 hétéroatomes choisis parmi l'azote, l'oxygène et le soufre et pouvant lui-même porter un ou plusieurs substituants choisis dans le groupe constitué par halogène, hydroxy, alcoyle, alcoyloxy, trifluorométhyle, trifluorométhoxy, carboxy, alcoyloxy-carbonyle, cyano et amino, et

$R_4$  représente un radical alcoyle contenant 1 à 6 atomes de carbone, alcényle- $\text{CH}_2$ - ou alcynyle- $\text{CH}_2$ - dont les parties alcényle ou alcynyle contiennent 2 à 6 atomes de carbone, cycloalcoyle ou cycloalcoyl alcoyle dont la partie cycloalcoyle contient 3 à 8 atomes de carbone,

sous leurs formes isomères, énantiomères et diastéréoisomères, séparées ou en mélanges, ainsi que leurs sels, sont de puissants agents antibactériens.

Il est entendu que les radicaux et portions alcoyle sont en chaîne droite ou ramifiée et contiennent, sauf mention spéciale, 1 à 4 atomes de carbone, et que dans l'alternative où  $R_1$  représente un atome d'halogène ou lorsque  
 5  $R_3$  porte un substituant halogène, celui-ci peut être choisi parmi fluor, chlore, brome et iode, fluor étant préféré.

Dans la formule générale ci-dessus, lorsque  $R_3$  porte un substituant hétéroaryle, ce dernier peut être choisi, à titre non limitatif, parmi thiényle, furyle, pyrrolyle,  
 10 imidazolyle, thiazolyle, oxazolyle, thiadiazolyle, oxadiazolyle, tétrazolyle, pyridyle, pyridazinyle, pyrazinyle et pyrimidinyle.

L'invention a notamment pour objet les dérivés de formule générale (I) telle que définie précédemment, dans  
 15 laquelle  $R_{1a}$  est un radical hydroxy et  $R_{2a}$  est un atome d'hydrogène, ceux dans laquelle  $R_{1a}$  et  $R_{2a}$  forment un groupement oxo, ceux dans laquelle  $R_4$  représente un radical alcoyle comportant de 1 à 6 atomes de carbone, notamment méthyle, ceux dans laquelle  $R_2$  représente un radical carboxy  
 20 et ceux dans laquelle  $R_3$  représente un radical alcoyle, notamment éthyle, substitué par un radical phénylthio, cycloalcoylthio ou hétéroarylthio éventuellement substitués tels que définis plus haut, plus particulièrement ceux dans laquelle  $R_3$  représente un radical éthyle substitué par un  
 25 radical thiénylthio, phénylthio substitué par halogène, notamment fluor, ou par trifluorométhyle, cyclohexylthio ou cyclopentylthio.

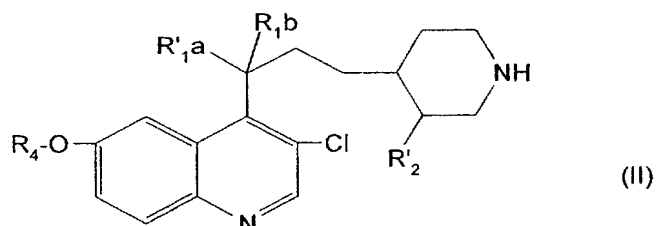
L'invention a plus particulièrement pour objet les dérivés de formule générale (I) dont les noms suivent :

30 L'acide -4-[3-hydroxy-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)-propyl]-1-[2-(2,5-difluoro-phénylsulfanyl)-éthyl]-pipéridine-3-carboxylique ;

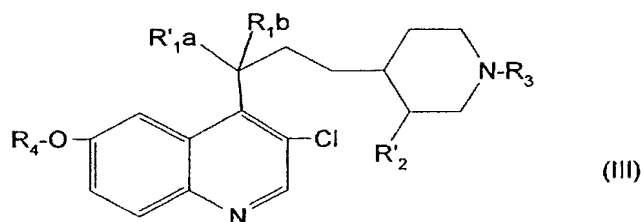
L'acide -4-[3-hydroxy-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)-propyl]-1-[2-(2-thiénylsulfanyl)-éthyl]-pipéridine-3-  
 35 carboxylique ;

sous leurs différentes formes isomères, séparées ou en mélanges, ainsi que leurs sels.

Selon l'invention, les produits de formule générale (I) peuvent être obtenus par condensation de la chaîne  $R_3$  sur le  
5 dérivé de quinolyl propyl pipéridine de formule générale :



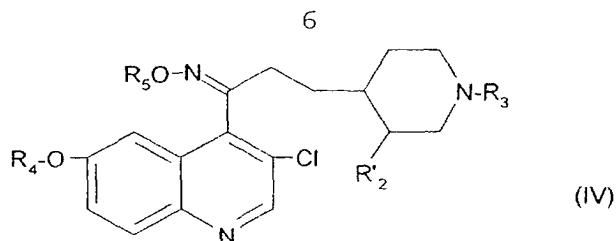
dans laquelle  $R_4$  est défini comme précédemment, soit  $R'_{1a}$  représente un atome d'hydrogène ou un radical hydroxy et  $R_{1b}$  représente un atome d'hydrogène soit  $R'_{1a}$  et  $R_{1b}$  forment un  
10 groupement oxo et  $R'_2$  représente un radical carboxy ou carboxyméthyle protégé, pour obtenir un dérivé de quinolyl propyl pipéridine de formule générale :



pour lequel  $R'_{1a}$ ,  $R_{1b}$ ,  $R'_2$  et  $R_4$  sont définis comme ci-dessus  
15 et  $R_3$  est défini comme précédemment,

puis, le cas échéant, halogénéation du dérivé pour lequel  $R'_{1a}$  est un radical hydroxy et  $R_{1b}$  est un atome d'hydrogène, si l'on veut obtenir un dérivé pour lequel  $R'_{1a}$  est un atome d'halogène,

20 ou bien, le cas échéant, transformation du radical hydroxy représenté par  $R'_{1a}$  en un radical oxo, puis, le cas échéant, transformation de celui-ci en un radical hydroxyimino ou alcoyloxyimino, pour obtenir un dérivé de quinolyl propyl pipéridine de formule générale :



pour lequel  $R'_2$ ,  $R_3$  et  $R_4$  sont définis comme précédemment, et  $R_5$  est un atome d'hydrogène ou un radical alcoyle, et réduction du dérivé de formule générale (IV) pour lequel  $R_5$  est un atome d'hydrogène en amine, et éventuellement transformation en une amine monoalcoylée ou dialcoylée, ou éventuellement réduction du dérivé de formule générale (IV) pour lequel  $R_5$  est un atome d'hydrogène en hydroxylamine, ou du dérivé de formule générale (IV) pour lequel  $R_5$  est un radical alcoyle en alcoyloxyamine, puis, le cas échéant, pour obtenir le dérivé pour lequel  $R_{1a}$  est alcoyl alcoyloxy amino, transformation du dérivé obtenu pour lequel  $R_{1a}$  est alcoyloxyamino par alcoylation,

puis transformation de  $R'_2$  en un radical carboxy ou carboxyméthyl, et/ou, le cas échéant, réduction du radical carboxy ainsi obtenu ou du radical carboxy protégé que peut représenter  $R'_2$  en un radical hydroxyméthyle et le cas échéant transformation de celui-ci en un radical carboxyméthyle selon les méthodes habituelles,

puis, le cas échéant, séparation des isomères, le cas échéant élimination du radical protecteur d'acide, et/ou, le cas échéant, transformation du produit obtenu en un sel.

La condensation de la chaîne  $R_3$  sur la pipéridine s'effectue avantageusement par action d'un dérivé de formule générale :



dans laquelle  $R_3$  est défini comme précédemment et  $X$  représente un atome d'halogène, un radical méthylsulfonyloxy, un radical trifluorométhylsulfonyloxy ou p.toluènesulfonyloxy, en opérant en milieu anhydre, de préférence inerte (azote ou

argon par exemple) dans un solvant organique tel qu'un amide (diméthylformamide par exemple), une cétone (acétone par exemple) ou un nitrile (acétonitrile par exemple) en présence d'une base telle qu'une base organique azotée (par exemple  
5 triéthylamine) ou une base minérale (carbonate alcalin : carbonate de potassium par exemple) à une température comprise entre 20°C et la température de reflux du solvant. De préférence, on fait agir un dérivé pour lequel X est un atome de brome ou d'iode.

10

Des dérivés de formule (V) sont décrits ou peuvent être préparés comme décrit, par exemple, dans les demandes WO 200125227 ou 200240474.

Lorsque R<sub>3</sub> représente propargyle substitué par phényle,  
15 cycloalcoyle ou hétéroaryle, il peut être aussi préférable de condenser un halogénure de propargyle, puis de substituer la chaîne par un radical phényle, cycloalcoyle ou hétéroaryle. Dans cette alternative, la condensation de la chaîne propargylique s'effectue au moyen de bromure de propargyle,  
20 dans les conditions énoncées ci-dessus, le cas échéant en présence d'un iodure de métal alcalin comme par exemple l'iodure de potassium ou de sodium.

Lorsqu'il s'agit de la substitution par un radical phényle ou hétéroaryle, la réaction s'effectue par action d'un  
25 halogénure dérivé du radical cyclique à substituer, en présence de triéthylamine, en milieu anhydre, éventuellement sans solvant ou dans un solvant tel qu'un amide (diméthylformamide par exemple) ou un nitrile (acétonitrile par exemple) et en présence d'un sel de palladium comme par  
30 exemple le tétrakis triphénylphosphine palladium et d'iodure cuivreux, à une température comprise entre 20°C et la température de reflux du solvant.

Lorsqu'il s'agit de la substitution par un groupement cycloalkyle, la réaction s'effectue par action d'un  
35 organolithien comme le n-butyllithium ou le tert-butyllithium sur le dérivé propargylique obtenu précédemment, en milieu anhydre dans un éther comme par exemple le tétrahydrofurane à

une température comprise entre  $-78$  et  $0^{\circ}\text{C}$ , puis action d'une cycloalcanone suivi de la désoxygénation de l'alcool intermédiaire selon les méthodes classiques.

Il est entendu que, lorsque les radicaux alcoyle  
 5 représentés par  $R_3$  portent des substituants carboxy ou amino, ces derniers sont préalablement protégés, puis libérés après la réaction. On opère selon les méthodes habituelles qui n'altèrent pas le reste de la molécule, notamment selon les méthodes décrites par T.W. Greene et P.G.M. Wuts, Protective  
 10 Groups in Organic Synthesis (2<sup>ème</sup> éd.), A. Wiley - Interscience Publication (1991), ou par Mc Omie, Protective Groups in Organic Chemistry, Plenum Press (1973).

Le radical carboxy ou carboxyméthyle protégé représenté  
 par  $R'_2$  peut être choisi parmi les esters facilement  
 15 hydrolysables. A titre d'exemple peuvent être cités les esters méthyliques, benzyliques, tertibutyliques, ou bien les esters d'allyle ou de phénylpropyle. Eventuellement la protection du radical carboxy s'effectue simultanément à la réaction. Dans ce cas le produit de formule générale (II) mis  
 20 en oeuvre porte un radical  $R'_2$  = carboxy ou carboxyméthyle.

L'halogénéation conduisant à un dérivé pour lequel  $R_{1a}$  est un atome d'halogène peut être mise en oeuvre en présence d'un trifluorure d'aminosoufre (trifluorure de diéthylamino soufre, trifluorure de bis(2-méthoxyéthyl)amino soufre  
 25 (Deoxofluor<sup>®</sup>), trifluorure de morpholino soufre par exemple) ou alternativement en présence de tétrafluorure de soufre. La réaction de fluoration peut être également mise en oeuvre par action d'un agent de fluoration comme un fluorure de soufre [par exemple trifluorure de morpholino soufre, tétrafluorure  
 30 de soufre (J. Org. Chem., 40, 3808 (1975)), trifluorure de diéthylamino soufre (Tetrahedron, 44, 2875 (1988)), trifluorure de bis(2-méthoxyéthyl)amino soufre (Deoxofluor<sup>®</sup>). Alternativement la réaction de fluoration peut aussi s'effectuer au moyen d'un agent de fluoration  
 35 comme l'hexafluoropropyl diéthylamine (JP 2 039 546) ou la N-(chloro-2 trifluoro-1,1,2 éthyl) diéthylamine. La réaction

d'halogénéation peut également s'effectuer au moyen d'un réactif comme un halogénure de tétra alkylammonium, de tri alkyl benzylammonium ou de tri alkyl phénylammonium ou au moyen d'un halogénure de métal alcalin additionné

5 éventuellement d'un éther couronne.

Lorsque l'on met en oeuvre un halogénure de tétra alkylammonium, ce dernier peut être choisi, à titre d'exemple, parmi les halogénures de tétra méthylammonium, de tétra éthylammonium, de tétra propylammonium, de

10 tétra butylammonium (tétra n-butylammonium par exemple), de tétra pentylammonium, de tétra cyclohexylammonium, de tri éthyl méthylammonium de tri butyl méthylammonium, ou de tri méthyl propylammonium.

On opère dans un solvant organique tel qu'un solvant chloré  
15 (par exemple dichlorométhane, dichloréthane, chloroforme) ou dans un éther (tétrahydrofurane, dioxanne par exemple) à une température comprise entre  $-78$  et  $40^{\circ}\text{C}$  (de préférence entre  $0$  et  $30^{\circ}\text{C}$ ). Il est avantageux d'opérer en milieu inerte (argon ou azote notamment).

20 Il est également possible d'opérer par action d'un agent d'halogénéation comme le chlorure de thionyle ou le trichlorure de phosphore dans un solvant organique tel qu'un solvant chloré (dichlorométhane, chloroforme par exemple), à une température comprise entre  $0^{\circ}\text{C}$  et la température de  
25 reflux du mélange réactionnel.

La transformation du radical hydroxy en un radical oxo, s'effectue par les méthodes d'oxydation classiques décrites dans la littérature, par exemple par oxydation de D. Swern, J.O.C.,  
30 44, 41-48 (1979) notamment en présence de chlorure d'oxalyle et de diméthylsulfoxyde, éventuellement dans un solvant, par exemple le dichlorométhane, à une température comprise entre  $-60$  et  $20^{\circ}\text{C}$ .

La transformation du radical oxo en un radical hydroxyimino  
35 ou alcoyloxyimino s'effectue par action d'hydroxylamine ou d'alcoyloxyamine, éventuellement sous forme de chlorhydrate, dans un solvant tel que la pyridine ou un alcool (tel que le méthanol ou l'éthanol) et en présence d'une base azotée telle que la

triéthylamine ou la pyridine, à une température comprise entre 0 et 60°C.

La réduction du dérivé de formule générale (IV) pour lequel R<sub>5</sub> est hydrogène en amine s'effectue selon les méthodes habituelles qui n'altèrent pas le reste de la molécule, notamment par action d'un agent réducteur comme par exemple un hydrure (borohydrure alcalin : borohydrure de sodium ou de potassium par exemple ou hydrure d'aluminium et de lithium) en présence ou non d'oxyde de molybdène, en opérant de préférence sous atmosphère inerte (azote ou argon par exemple), dans un solvant organique comme un alcool (méthanol, éthanol, isopropanol par exemple) ou un solvant chloré (par exemple dichlorométhane) à une température comprise entre -10 et 40°C.

La réduction du dérivé de formule générale (IV) en hydroxylamine ou en alcoyloxyamine s'effectue notamment en présence d'un acide organique (acide carboxylique comme par exemple l'acide acétique), par action d'un agent réducteur comme par exemple un hydrure choisi parmi le triacétoxyborohydrure de sodium (éventuellement préparé in situ) et le cyanoborohydrure de sodium, de préférence sous atmosphère inerte (azote ou argon par exemple), dans un solvant organique comme un alcool (méthanol, éthanol, isopropanol par exemple) ou un solvant chloré (par exemple dichlorométhane) à une température comprise entre -30 et +40°C.

La transformation du radical amino représenté par R<sub>1a</sub> en un radical alcoylamino ou dialcoylamino s'effectue selon les méthodes habituelles, notamment par action d'un halogénure d'alcoyle, éventuellement en milieu basique en présence d'une base azotée comme une trialcoylamine (triéthylamine, diisopropyl éthyl amine ...), la pyridine, ou en présence d'un hydrure de métal alcalin (hydrure de sodium), dans un solvant inerte comme un amide (diméthylformamide par exemple) ou un oxyde (diméthylsulfoxyde par exemple), à une température comprise entre 20°C et la température de reflux du mélange réactionnel.

La transformation du radical alcoyloxyamino représenté par  $R_{1a}$  en un radical alcoyl alcoyloxy amino s'effectue selon la méthode décrite ci-dessus pour l'alcoylation de l'amine.

La transformation de  $R'_2$  en un radical carboxy ou  
5 carboxyméthyle, s'effectue selon les méthodes habituelles, notamment par hydrolyse acide ou saponification de l'ester  $R'_2$ . On fait notamment agir la soude en milieu hydroorganique, par exemple dans un alcool comme le méthanol ou un éther  
comme le dioxanne, à une température comprise entre 20°C et  
10 la température de reflux du mélange réactionnel. On peut également mettre en oeuvre l'hydrolyse en milieu chlorhydrique aqueux à une température comprise entre 20 et 100°C.

La réduction en un radical hydroxyméthyle d'un dérivé  
15 pour lequel  $R'_2$  est carboxy protégé peut être effectuée selon les méthodes habituelles, connues de l'homme du métier, qui n'altèrent pas le reste de la molécule, en particulier par action d'un hydrure (hydrure d'aluminium et de lithium ou hydrure de diisobutyl aluminium par exemple) dans un solvant  
20 tel qu'un éther (tétrahydrofurane par exemple) à une température comprise entre 20 et 60°C.

La réduction de l'acide libre peut être effectuée selon des méthodes également connues de l'homme du métier, par exemple par hydrogénation en présence d'un catalyseur à base  
25 de rhodium ou de ruthénium, par action de hydroborure de sodium en présence d'acide de Lewis ou d'hydrure d'aluminium et de lithium dans l'éther.

La transformation du radical hydroxyméthyle en position 3 de la pipéridine en un radical carboxyméthyle s'effectue  
30 selon les méthodes habituelles qui n'altèrent pas le reste de la molécule, notamment par action d'un agent d'halogénéation comme par exemple le chlorure de thionyle ou le trichlorure de phosphore ou le tribromure de phosphore, ou d'un agent de tosylation, puis d'un cyanure alcalin, par exemple (cyanure  
35 de potassium ou cyanure de sodium, pour préparer le dérivé

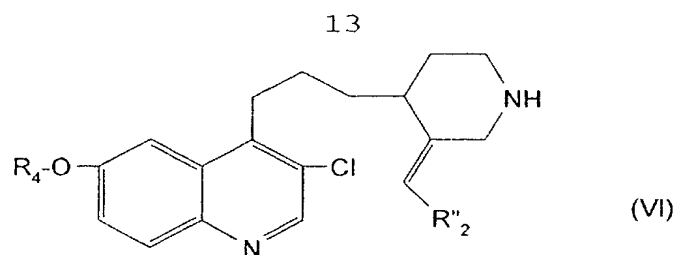
cyanométhyle correspondant, suivie de l'hydrolyse du nitrile. Lorsque le radical  $R_1$  est un radical amino, il est préférable de protéger préalablement ce radical selon les méthodes connues et citées ci-avant pour  $R_3$ .

- 5 L'halogénéation peut être effectuée dans un solvant chloré (dichlorométhane ou chloroforme par exemple), à une température comprise entre  $0^{\circ}\text{C}$  et la température de reflux du solvant.

- Le dérivé de quinolyl propyl pipéridine de formule  
 10 générale (II), pour lequel  $R'_{1a}$  est un radical hydroxy et  $R_{1b}$  est un atome d'hydrogène peut être préparé par oxydation en milieu basique au départ d'un dérivé correspondant pour lequel  $R'_{1a}$  et  $R_{1b}$  sont des atomes d'hydrogène, la fonction amine de la pipéridine est protégée intermédiairement et  $R'_2$   
 15 est tel que défini précédemment ou représente un radical carboxy ou carboxyméthyle et le cas échéant, reprotection du radical carboxy ou carboxyméthyle. L'oxydation s'effectue par action de l'oxygène, de préférence au sein d'un solvant inerte tel que le diméthylsulfoxyde en présence de tert-  
 20 butanol et d'une base telle que le tert-butyrate de potassium ou de sodium à une température comprise entre 0 et  $100^{\circ}\text{C}$ .

- Le dérivé de quinolyl propyl pipéridine de formule générale (II) dans laquelle  $R'_{1a}$  et  $R_{1b}$  forment un groupement  
 25 oxo peut être préparé de manière analogue à celle indiquée plus haut, par les méthodes d'oxydation classiques, au départ d'un dérivé de formule générale (II) dans laquelle  $R'_{1a}$  représente un radical hydroxy, en protégeant intermédiairement l'azote de la pipéridine.

- 30 Le dérivé de quinolyl propyl pipéridine de formule générale (II) pour lequel  $R'_2$  représente un radical carboxyméthyle protégé, et  $R'_{1a}$  et  $R_{1b}$  sont des atomes d'hydrogène, peut être préparé par hydrogénation sélective du dérivé de quinolyl propyl pipéridine de formule générale :



dans laquelle  $R_4$  est défini comme précédemment et  $R''_2$  est le radical carboxy protégé correspondant à  $R'_2$ , et dont la fonction amine de la pipéridine est préalablement protégée,

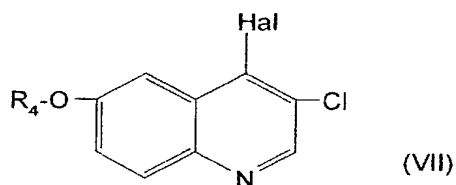
5 sous une pression de 1 à 100 bars et à une température comprise entre 20 et 80°C, dans un solvant comme notamment un alcool (éthanol par exemple) ou un amide (diméthylformamide par exemple) en présence d'un catalyseur, par exemple le palladium sur charbon ou le palladium sur sulfate de baryum.

10 La protection de l'amine de la pipéridine s'effectue selon les méthodes habituelles qui n'altèrent pas le reste de la molécule et compatibles avec la réaction notamment selon les références relatives aux groupement protecteurs citées ci-

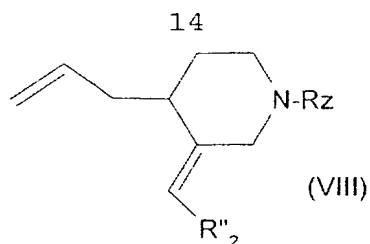
15 radical benzyloxycarbone. Dans ce cas, la réaction d'hydrogénation conduit directement à la déprotection de l'amine.

Le dérivé de quinolyl propyl pipéridine de formule générale (VI) peut être préparé par condensation d'un dérivé

20 de quinoléine de formule générale :



dans laquelle  $R_4$  est défini comme précédemment et Hal représente un atome d'iode ou de brome, sur un dérivé de la pipéridine de formule générale :

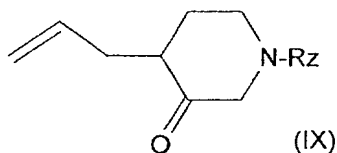


dans laquelle  $R''_2$  est défini comme ci-dessus et  $R_z$  représente un radical protecteur d' amino.

La réaction s'effectue par action successive d'un organoborane (9-borabicyclo[3,3,1]nonane par exemple) dans un solvant tel qu'un éther (tétrahydrofuranne, dioxanne par exemple) à une température comprise entre  $-20$  et  $20^\circ\text{C}$ , puis d'un dérivé de quinoléine de formule générale (VII), par analogie avec les méthodes décrites par Suzuki et al., Pure and Appl. Chem., 57, 1749 (1985) et élimination du radical  $R_z$  protecteur de l' amino. La réaction s'effectue généralement en présence d'un sel de palladium (chlorure de palladium diphénylphosphinoferrocène par exemple) et d'une base comme le phosphate de potassium à une température comprise entre  $20^\circ\text{C}$  et la température de reflux du solvant.

L'élimination du radical  $R_z$  s'effectue selon les méthodes connues et citées ci avant, citées dans les exemples, ou décrites par T.W. Greene et P.G.M. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis (2<sup>ème</sup> éd.), A. Wiley - Interscience Publication (1991), ou par Mc Omie, Protective Groups in Organic Chemistry, Plenum Press (1973).

Le dérivé de la pipéridine de formule générale (VIII) peut être préparé par réaction de Wittig, par condensation d'un ylure de phosphore sur un dérivé de pipéridine de formule générale :



dans laquelle  $R_z$  est défini comme ci-dessus.

On opère avantageusement au moyen de (triphénylphosphoranylidène) acétate de méthyle, dans un solvant comme par exemple le toluène, à une température comprise entre 20 et 110°C.

5 Le dérivé d'oxo-3 pipéridine de formule générale (IX) peut être préparé selon ou par analogie avec la méthode décrite par Y. Takeuchi et coll., Synthesis, 10, 1814 (1999).

Les dérivés de la quinoléine de formule générale (VII) peuvent être préparés selon la méthode décrite dans la  
10 demande de brevet WO200240474-A2.

Le dérivé de quinolyl propyl pipéridine de formule générale (II) pour lequel R'<sub>2</sub> est un radical carboxy protégé et R'<sub>1a</sub> et R<sub>1b</sub> sont des atomes d'hydrogène peut être préparé à partir du dérivé correspondant pour lequel R'<sub>2</sub> est  
15 carboxyméthyle protégé, par réduction de ce radical en un radical hydroxyéthyle, transformation en un dérivé p-toluènesulfonyloxyéthyle, puis transformation de ce dérivé en dérivé vinylique par réaction d'élimination suivie de l'oxydation du dérivé obtenu en dérivé carboxy et de  
20 l'introduction du groupement protecteur sur le radical carboxy ainsi obtenu.

La réduction de l'acide protégé en un radical hydroxyéthyle s'effectue selon les méthodes habituelles qui n'altèrent pas le reste de la molécule, notamment on opère  
25 par action d'un hydrure (hydrure d'aluminium et de lithium ou hydrure de diisobutyl aluminium par exemple) dans un solvant tel qu'un éther (tétrahydrofurane par exemple) à une température comprise entre 20 et 60°C.

La transformation du dérivé hydroxyéthyle en un dérivé p-toluènesulfonyloxyéthyle s'effectue notamment selon la  
30 méthode décrite par L.F. Fieser et M. Fieser, Reagents for Organic Synthesis, vol 1, 1179 (1967), à partir du chlorure de p-toluènesulfonyle en présence d'une base comme une amine tertiaire (par exemple la triéthylamine) ou aromatique (par  
35 exemple la pyridine), dans un solvant halogéné

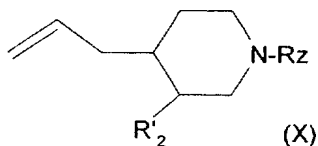
(dichlorométhane par exemple) ou sans solvant, à une température comprise entre 0 et 50°C.

La transformation du dérivé p-toluènesulfonyloxyéthyle en dérivé vinylique s'effectue par réaction d'élimination,

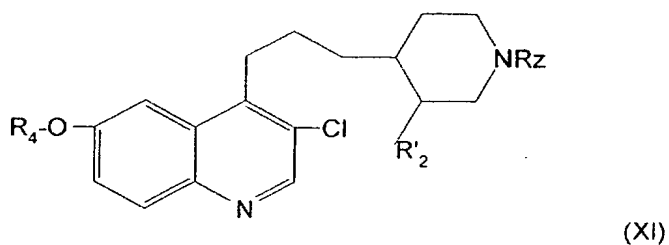
- 5 notamment selon la méthode décrite par A. Sharma et coll., Org. Prep Proced. Int., 25(3), 330-333 (1993), en présence d'une base comme par exemple le t.butylate de potassium dans un solvant tel que le diméthylsulfoxyde par exemple, à une température comprise entre 20 et 100°C.

- 10 La transformation du dérivé vinylique en un dérivé carboxy s'effectue par les méthodes d'oxydation décrites dans la littérature, notamment par le méta periodate de sodium en présence d'hydrate de trichlorure de ruthénium, dans un mélange de solvants comme par exemple le mélange  
15 eau/acétonitrile, à une température comprise entre 20 et 60°C.

- Selon une alternative, le dérivé de quinolyl propyl pipéridine de formule générale (II), pour lequel R'<sub>1a</sub> et R<sub>1b</sub> sont des atomes d'hydrogène peut être préparé par  
20 condensation d'un dérivé de la quinoléine de formule générale (VII) tel que défini précédemment, sur un dérivé de pipéridine de formule générale :



- dans laquelle Rz et R'<sub>2</sub> sont définis comme précédemment, pour  
25 obtenir un dérivé de formule générale XI



puis élimine le radical Rz protecteur d'amino.

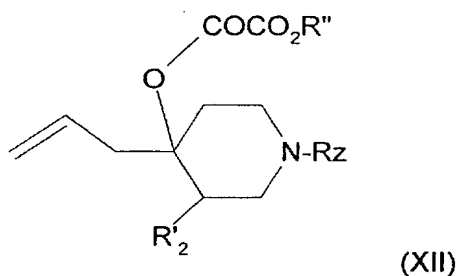
La réaction s'effectue dans des conditions analogues aux conditions décrites pour la réaction du dérivé de quinoléine de formule générale (VII) et du dérivé de la pipéridine de formule générale (VIII).

5

L'élimination du radical Rz s'effectue selon les méthodes connues et citées ci avant.

Selon l'invention, les dérivés correspondant à ceux de formule générale (XI) ci-dessus, dans laquelle R'<sub>2</sub> représente un radical carboxy protégé peuvent être transformés en dérivés dans lesquels R'<sub>2</sub> représente un radical carboxyméthyle dans des conditions analogues à celles décrites plus haut, c'est-à-dire par réduction du carboxy protégé en hydroxyméthyle et transformation de celui-ci en carboxyméthyle.

Le dérivé de pipéridine de formule générale (X), peut être préparé par deoxygenation radicalaire à l'aide de l'hydrure de tributylétain en présence de 2,2'-azobisisobutyronitrile (AIBN) d'un composé de formule générale (XII) :



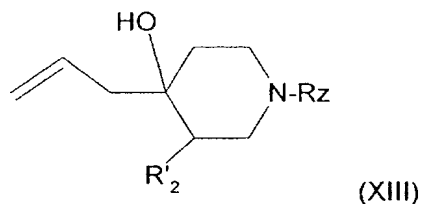
dans laquelle R'' représente un radical alkyle, de préférence méthyle, R'<sub>2</sub> et Rz sont définis comme précédemment.

25

La réaction de deoxygenation radicalaire s'effectue avec de l'hydrure de tributylétain en présence d'AIBN dans un solvant inerte comme le toluène ou le benzène à une température comprise entre 20°C et le reflux par analogie à la méthode décrite dans J. Org. Chem., 1996, 61, 7189.

30

Le dérivé de pipéridine de formule générale (XII) peut être obtenu par action d'un halogénure d'alkyloxyale tel que le chlorure de méthyloxyale sur un dérivé de formule générale (XIII) :

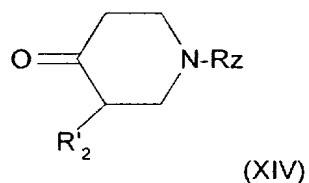


5

dans laquelle  $R'_2$  et Rz sont définis comme précédemment.

Cette réaction s'effectue en présence d'une base comme la 4-diméthylaminopyridine dans un solvant inerte comme l'acétonitrile ou le dichlorométhane à une température comprise entre 0°C et 50°C par analogie à la méthode décrite dans J. Org. Chem., 1996, 61, 7189.

Le dérivé de pipéridine de formule générale (XIII), dans laquelle  $R'_2$  est un radical carboxy protégé et Rz est défini comme précédemment peut être obtenu par une réaction d'allylation du cétoester de formule générale (XIV)



pour laquelle  $R'_2$  et Rz sont définis comme précédemment.

Lorsque  $R'_2$  représente un radical carboxy protégé, cette réaction d'allylation s'effectue soit à l'aide du bromure d'allyle, du zinc et du chlorure d'ammonium dans un solvant inerte comme le tétrahydrofurane ou le dioxane à une température comprise entre 20°C et le reflux du solvant par analogie à la méthode décrite dans J. Chem. Soc. Chem. Comm., 1994, 1217, soit à l'aide du bromure d'allyle en présence d'indium dans un mélange d'alcool, comme le méthanol ou l'éthanol et d'eau à une température comprise entre 20°C et 70°C par analogie à la méthode décrite dans Tetrahedron Letters, 1998, 54, 2347.

Lorsque  $R'_2$  représente un radical carboxy méthyle protégé, l'alkylation peut être effectuée par une réaction de type Grignard, en mettant en jeu un réactif organométallique approprié.

Les composés de formule générale (XIV) sont connus ou sont préparables par des procédés connus, par exemple à partir de 4-oxo-3-piperidinecarboxylate d'alkyle, de préférence de 4-oxo-3-piperidinecarboxylate de méthyle, par application ou adaptation de la méthode décrite dans Tetrahedron Letters, 1991, 32, 3643 ou à partir de 4-oxo-3-pipéridine acétate d'alkyle ou d'acide 4-oxo-3-pipéridine acétique, dont l'atome d'azote est protégé. De tels dérivés sont décrits par exemple dans Chem. Pharm. Bull (1983), 31 (11), 4135-8 ou dans les demandes japonaises JP 54098771 ou 56038147.

Les différents intermédiaires de type quinolyl propyl pipéridine pour lesquels  $R_4$  représente alcényl- $CH_2$ -, alcynyl- $CH_2$ -, cycloalcoyle ou cycloalcoyl alcoyle peuvent être obtenus par analogie avec la préparation des intermédiaires pour lesquels  $R_4$  est alcoyle, par action du dérivé halogéné correspondant sur le dérivé de quinoléine hydroxylé en position 6.

Il est entendu que les dérivés de formule générale (I), mais aussi les intermédiaires de formules (II), (III), (IV) ainsi que leurs intermédiaires de préparation présentent une isomérisie «cis/trans» au niveau des substituants en position 3 et 4 de la pipéridine. Les dérivés de configuration «trans» peuvent être obtenus à partir des dérivés de configuration «cis» selon ou par analogie avec la méthode décrite dans la demande internationale WO 99/37635, ou à partir d'intermédiaires existant sous forme de mélanges, après séparation selon les méthodes connues.

Les dérivés de quinolyl propyl pipéridine de formule générale (I) peuvent être purifiés, le cas échéant, par des

méthodes physiques telles que la cristallisation ou la chromatographie.

Par ailleurs, il est également entendu que d'une part pour les composés de formule générale (I) lorsque  $R_{1b}$  est un atome d'hydrogène et  $R_{1a}$  est autre que l'atome d'hydrogène et d'autre part pour les composés de formule générale (XII) et (XIII), il existe également des formes énantiomères et diastéréoisomères, lesquelles formes ainsi que leurs mélanges entrent dans le cadre de la présente invention. Ces derniers peuvent la cas échéant être séparés notamment par chromatographie sur silice ou par Chromatographie Liquide Haute Performance (CLHP). De même, les dérivés cis et trans peuvent être séparés par chromatographie sur silice ou par Chromatographie Liquide Haute Performance (CLHP).

Les dérivés de quinolyl propyl pipéridine de formule générale (I) peuvent être transformés en sels d'addition avec les acides, par les méthodes connues. Il est entendu que ces sels entrent aussi dans le cadre de la présente invention.

Comme exemples de sels d'addition avec des acides pharmaceutiquement acceptables, peuvent être cités les sels formés avec les acides minéraux (chlorhydrates, bromhydrates, sulfates, nitrates, phosphates) ou avec les acides organiques (succinates, fumarates, tartrates, acétates, propionates, maléates, citrates, méthanesulfonates, éthanesulfonates, phénylsulfonates, p.toluènesulfonates, iséthionates, naphtylsulfonates ou camphorsulfonates, ou avec des dérivés de substitution de ces composés).

Certains des dérivés de quinolyl propyl pipéridine de formule générale (I) portant un radical carboxy peuvent être transformés à l'état de sels métalliques ou en sels d'addition avec les bases azotées selon les méthodes connues en soi. Ces sels entrent également dans le cadre de la présente invention. Les sels peuvent être obtenus par action d'une base métallique (par exemple alcaline ou alcalino terreuse), de l'ammoniac ou d'une amine, sur un produit selon

l'invention, dans un solvant approprié tel qu'un alcool, un éther ou l'eau, ou par réaction d'échange avec un sel d'un acide organique. Le sel formé précipite après concentration éventuelle de la solution, il est séparé par filtration, 5 décantation ou lyophilisation. Comme exemples de sels pharmaceutiquement acceptables peuvent être cités les sels avec les métaux alcalins (sodium, potassium, lithium) ou avec les métaux alcalinoterreux (magnésium, calcium), le sel d'ammonium, les sels de bases azotées (éthanolamine, 10 diéthanolamine, triméthylamine, triéthylamine, méthylamine, propylamine, diisopropylamine, NN-diméthyléthanolamine, benzylamine, dicyclohexylamine, N-benzyl- $\beta$ -phénéthylamine, NN'-dibenzyléthylènediamine, diphénylènediamine, benzhydrylamine, quinine, choline, arginine, lysine, leucine, 15 dibenzylamine).

Les dérivés de quinolyl propyl pipéridine selon l'invention sont des agents antibactériens particulièrement intéressants.

In vitro, sur germes gram positifs les dérivés de 20 quinolyl propyl pipéridine selon l'invention se sont montrés actifs à des concentrations comprises entre 0,03 et 4  $\mu\text{g/ml}$  sur *Staphylococcus aureus* AS5155 résistante à la méticilline, également à des concentrations comprises entre 0,06 et 8  $\mu\text{g/ml}$  sur *Streptococcus pneumoniae* 6254-01 et à des 25 concentrations comprises entre 0,06 et 64  $\mu\text{g/ml}$  sur *Enterococcus faecium* H983401 et sur germes gram négatifs, ils se sont montrés actifs à des concentrations comprises entre 0,12 et 32  $\mu\text{g/ml}$  sur *Moraxella catharrhalis* IPA152 ; in vivo, ils se sont montrés actifs sur les infections expérimentales 30 de la souris à *Staphylococcus aureus* IP8203 à des doses comprises entre 12 et 150 mg/kg par voie sous cutanée ( $\text{DC}_{50}$ ) et pour certains d'entre eux à des doses comprises entre 26 et 150 mg/kg par voie orale.

En outre, les produits selon l'invention sont 35 particulièrement intéressants du fait de leur faible

toxicité. Aucun des produits n'a manifesté de toxicité à la dose de 100 mg/kg par voie sous cutanée chez la souris.

Ces propriétés rendent aptes lesdits produits, ainsi que leurs sels d'acides et de bases pharmaceutiquement acceptables, à être utilisés comme médicaments dans le traitement des affections à germes sensibles provoquées par des bactéries à gram<sup>+</sup> et notamment dans celui des staphylococcies, telles que septicémies à staphylocoques, staphylococcies malignes de la face ou cutanée, pyodermites, plaies septiques ou suppurantes, anthrax, phlegmons, érysipèles, staphylococcies aiguës primitives ou post grippales, broncho-pneumonies, suppurations pulmonaires.

Ces produits peuvent également être utilisés comme médicaments dans le traitement des colibacilloses et infections associées, dans les infections à proteus, à klebsiella et à salmonella et dans d'autres affections provoquées par des bactéries à gram (-).

La présente invention a donc également pour objet, à titre de médicaments et notamment de médicaments destinés au traitement des infections bactériennes chez l'homme ou l'animal, les composés de formule (I) tels que définis ci-dessus ainsi que leurs sels pharmaceutiquement acceptables, et notamment les composés préférés mentionnés plus haut.

La présente invention concerne également les compositions pharmaceutiques contenant au moins un dérivé de quinolyl propyl pipéridine selon l'invention, le cas échéant sous forme de sel, à l'état pur ou sous forme d'une association avec un ou plusieurs diluants ou adjuvants compatibles et pharmaceutiquement acceptables.

Les compositions selon l'invention peuvent être utilisées par voie orale, parentérale, topique, rectale ou en aérosols.

Comme compositions solides pour administration orale peuvent être utilisés des comprimés, des pilules, des

gélules, des poudres ou des granulés. Dans ces compositions, le produit actif selon l'invention est mélangé à un ou plusieurs diluants ou adjuvants inertes, tels que saccharose, lactose ou amidon. Ces compositions peuvent comprendre des substances autres que les diluants, par exemple un lubrifiant tel que le stéarate de magnésium ou un enrobage destiné à une libération contrôlée.

Comme compositions liquides pour administration orale, on peut utiliser des solutions pharmaceutiquement acceptables, des suspensions, des émulsions, des sirops et des élixirs contenant des diluants inertes tels que l'eau ou l'huile de paraffine. Ces compositions peuvent également comprendre des substances autres que les diluants, par exemple des produits mouillants, édulcorants ou aromatisants.

Les compositions pour administration parentérale, peuvent être des solutions stériles ou des émulsions. Comme solvant ou véhicule, on peut employer l'eau, le propylèneglycol, un polyéthylèneglycol, des huiles végétales, en particulier l'huile d'olive, des esters organiques injectables, par exemple l'oléate d'éthyle. Ces compositions peuvent également contenir des adjuvants, en particulier des agents mouillants, isotonisants, émulsifiants, dispersants et stabilisants.

La stérilisation peut se faire de plusieurs façons, par exemple à l'aide d'un filtre bactériologique, par irradiation ou par chauffage. Elles peuvent également être préparées sous forme de compositions solides stériles qui peuvent être dissoutes au moment de l'emploi dans de l'eau stérile ou tout autre milieu stérile injectable.

Les compositions pour administration topique peuvent être par exemple des crèmes, des pommades, des lotions ou des aérosols.

Les compositions pour administration rectale sont les suppositoires ou les capsules rectales, qui contiennent outre le principe actif, des excipients tels que le beurre de

cacao, des glycérides semi-synthétiques ou des polyéthylèneglycols.

Les compositions peuvent également être des aérosols. Pour l'usage sous forme d'aérosols liquides, les compositions  
 5 peuvent être des solutions stériles stables ou des compositions solides dissoutes au moment de l'emploi dans de l'eau stérile apyrogène, dans du sérum ou tout autre véhicule pharmaceutiquement acceptable. Pour l'usage sous forme d'aérosols secs destinés à être directement inhalés, le  
 10 principe actif est finement divisé et associé à un diluant ou véhicule solide hydrosoluble d'une granulométrie de 30 à 80  $\mu\text{m}$ , par exemple le dextrane, le mannitol ou le lactose.

En thérapeutique humaine, les nouveaux dérivés de quinolyl propyl pipéridine selon l'invention sont  
 15 particulièrement utiles dans le traitement des infections d'origine bactérienne. Les doses dépendent de l'effet recherché et de la durée du traitement. Le médecin déterminera la posologie qu'il estime la plus appropriée en fonction du traitement, en fonction de l'âge, du poids, du  
 20 degré de l'infection et des autres facteurs propres au sujet à traiter. Généralement, les doses sont comprises entre 750 mg et 3 g de produit actif en 2 ou 3 prises par jour par voie orale ou entre 400 mg et 1,2 g par voie intraveineuse pour un adulte.

25 L'exemple suivant illustre une composition selon l'invention.

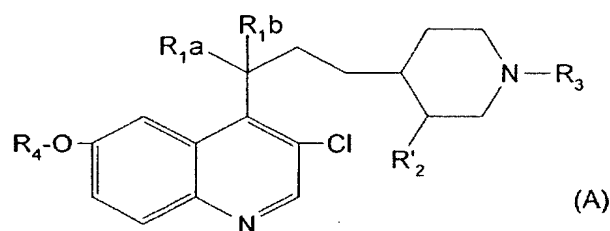
On prépare selon la technique habituelle une composition liquide destinée à l'usage parentéral comprenant :

- |    |  |                |
|----|--|----------------|
| 30 | • Acide (3R,4R) -4-[3-(S)-hydroxy-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(2,5-difluorophénylthio)éthyl]pipéridine-3-carboxylique..... | 1 g            |
|    | • Glucose.....   | qsp 2,5%       |
|    | • hydroxyde de sodium.....   | qsp pH = 4-4,5 |
| 35 | • eau ppi.....   | qsp 20 ml      |

L'invention a enfin pour objet, à titre de produits industriels nouveaux et notamment à titre de produits intermédiaires nécessaires à la préparation des produits de formule (I) :

5

- les produits de formule (II) telle que définie plus haut ;
- les produits de formule (A)



10

dans laquelle  $R_{1a}$ ,  $R_{1b}$ ,  $R'_2$ ,  $R_3$  et  $R_4$  sont tels que définis plus haut, correspondant aux produits de formule (III) ou obtenus intermédiairement à l'issue des différents traitements effectués sur les produits de formule (III) ;

15

- les produits de formule (IV) telle que définie plus haut ;
- les produits de formule (VI) telle que définie plus haut ;
- les produits de formule (XI) telle que définie plus haut ;
- les produits de formule (VIII), (IX), (X), (XII) et (XIII) telles que définies plus haut.

20

Parmi les produits selon l'invention, plus particulièrement intéressants sont les dérivés de quinolyl propyl pipéridine cités ci-après, et notamment ceux décrits dans les exemples, à titre non limitatif :

25

- Acide (3RS,4RS) ou (3SR,4RS)-4-[3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-(2-phénylthioéthyl)pipéridine-3-carboxylique
- Acide (3RS,4RS) ou (3SR,4RS)-4-[3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(3-fluorophénylthio)éthyl]pipéridine-3-carboxylique

30

- Acide (3RS,4RS) ou (3SR,4RS)-4-[3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(2,5-difluorophénylthio)éthyl]pipéridine-3-carboxylique
- 5 • Acide (3RS,4RS) ou (3SR,4RS)-4-[3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(3,5-difluorophénylthio)éthyl]pipéridine-3-carboxylique
- Acide (3RS,4RS) ou (3SR,4RS)-4-[3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(2,3,5-trifluorophénylthio)éthyl]pipéridine-3-carboxylique
- 10 • Acide (3RS,4RS) ou (3SR,4RS)-4-[3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(n-propylthio)éthyl]pipéridine-3-carboxylique
- Acide (3RS,4RS) ou (3SR,4RS)-4-[3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(n-butylthio)éthyl]pipéridine-3-carboxylique
- 15 • Acide (3RS,4RS) ou (3SR,4RS)-4-[3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(cyclopropylthio)éthyl]pipéridine-3-carboxylique
- Acide (3RS,4RS) ou (3SR,4RS)-4-[3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(cyclobutylthio)éthyl]pipéridine-3-
- 20 carboxylique
- Acide (3RS,4RS) ou (3SR,4RS)-4-[3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(cyclopentylthio)éthyl]pipéridine-3-carboxylique
- Acide (3RS,4RS) ou (3SR,4RS)-4-[3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(cyclohexylthio)éthyl]pipéridine-3-
- 25 carboxylique
- Acide(3RS,4RS) ou (3SR,4RS)-4-[3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(thien-2-yl)thioéthyl]-pipéridine-3-carboxylique
- 30 • Acide (3RS,4RS) ou (3SR,4RS)-4-[3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(5-fluorothien-2-yl)thio-

éthyl]pipéridine-3-carboxylique

- Acide (3RS,4RS) ou (3SR,4RS)-4-[3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(4-fluorothien-2-yl)thioéthyl]pipéridine-3-carboxylique
- 5 • Acide (3RS,4RS) ou (3SR,4RS)-4-[3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(3-fluorothien-2-yl)thioéthyl]pipéridine-3-carboxylique
- Acide (3RS,4RS) ou (3SR,4RS)-4-[3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(thien-3-yl)thioéthyl]pipéridine-3-  
10 carboxylique
- Acide (3RS,4RS) ou (3SR,4RS)-4-[3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(1,3-thiazol-2-yl)thioéthyl]pipéridine-3-carboxylique
- Acide (3RS,4RS) ou (3SR,4RS)-4-[3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(pyridin-2-yl)thioéthyl]pipéridine-3-  
15 carboxylique
- Acide (3RS,4RS) ou (3SR,4RS)-4-[3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(4-fluoropyridin-2-yl)thioéthyl]pipéridine-3-carboxylique
- 20 • Acide (3RS,4RS) ou (3SR,4RS)-4-[3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(3-fluoro-pyridin-2-yl)thioéthyl]pipéridine-3-carboxylique
- Acide (3RS,4RS) ou (3SR,4RS)-4-[3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(3-fluoro-phényl)-prop-2-ynyl]-pipéridine-3-  
25 carboxylique
- Acide (3RS,4RS) ou (3SR,4RS)-4-[3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(2,5-difluoro-phényl)-prop-2-ynyl]-pipéridine-3-carboxylique
- Acide (3RS,4RS) ou (3SR,4RS)-4-[3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(3,5-difluoro-phényl)-prop-2-ynyl]-  
30 pipéridine-3-carboxylique

- Acide (3RS,4RS) ou (3SR,4RS)-4-[3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(2,3,5-trifluoro-phényl)-prop-2-ynyl]-pipéridine-3-carboxylique
- 5 • Acide (3RS,4RS) ou (3SR,4RS)-4-[3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(thien-2-yl)-prop-2-ynyl]-pipéridine-3-carboxylique
- Acide (3RS,4RS) ou (3SR,4RS)-4-[3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(5-fluorothien-2-yl)-prop-2-ynyl]-pipéridine-3-carboxylique
- 10 • Acide (3RS,4RS) ou (3SR,4RS)-4-[3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(4-fluorothien-2-yl)-prop-2-ynyl]-pipéridine-3-carboxylique
- Acide (3RS,4RS) ou (3SR,4RS)-4-[3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(3-fluorothien-2-yl)-prop-2-ynyl]-pipéridine-3-carboxylique
- 15 • Acide (3RS,4RS) ou (3SR,4RS)-4-[3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(thien-3-yl)-prop-2-ynyl]-pipéridine-3-carboxylique
- Acide (3RS,4RS) ou (3SR,4RS)-4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-(2-phénylthioéthyl)pipéridine-3-carboxylique
- 20 • Acide (3RS,4RS) ou (3SR,4RS)-4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(3-fluorophénylthio)éthyl]pipéridine-3-carboxylique
- 25 • Acide (3RS,4RS) ou (3SR,4RS)-4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(2,5-difluorophénylthio)éthyl]pipéridine-3-carboxylique
- Acide (3RS,4RS) ou (3SR,4RS)-4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(3,5-difluorophénylthio)éthyl]pipéridine-3-carboxylique
- 30 • Acide (3RS,4RS) ou (3SR,4RS)-4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-chloro-6-

méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(2,3,5-trifluorophénylthio)éthyl]pipéridine-3-carboxylique

- 5 • Acide (3RS,4RS) ou (3SR,4RS) -4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(n-propylthio)éthyl]pipéridine-3-carboxylique
- Acide (3RS,4RS) ou (3SR,4RS) -4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(n-butylthio)éthyl]pipéridine-3-carboxylique
- 10 • Acide (3RS,4RS) ou (3SR,4RS) -4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(cyclopropylthio)éthyl]pipéridine-3-carboxylique
- Acide (3RS,4RS) ou (3SR,4RS) -4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(cyclobutylthio)éthyl]pipéridine-3-carboxylique
- 15 • Acide (3RS,4RS) ou (3SR,4RS) -4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(cyclopentylthio)éthyl]pipéridine-3-carboxylique
- Acide (3RS,4RS) ou (3SR,4RS) -4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(cyclohexylthio)éthyl]pipéridine-3-carboxylique
- 20 • Acide (3RS,4RS) ou (3SR,4RS) -4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(thien-2-yl)thioéthyl]pipéridine-3-carboxylique
- Acide (3RS,4RS) ou (3SR,4RS) -4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(5-fluorothien-2-yl)thioéthyl]pipéridine-3-carboxylique
- 25 • Acide (3RS,4RS) ou (3SR,4RS) -4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(4-fluorothien-2-yl)thioéthyl]pipéridine-3-carboxylique
- 30 • Acide (3RS,4RS) ou (3SR,4RS) -4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(3-fluorothien-2-yl)-

thioéthyl]pipéridine-3-carboxylique

- Acide (3RS,4RS) ou (3SR,4RS) -4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(thien-3-yl)thioéthyl]-pipéridine-3-carboxylique
- 5 • Acide (3RS,4RS) ou (3SR,4RS) -4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(1,3-thiazol-2-yl)thioéthyl]pipéridine-3-carboxylique
- Acide (3RS,4RS) ou (3SR,4RS) -4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(pyridin-2-yl)thioéthyl]-  
10 pipéridine-3-carboxylique
- Acide (3RS,4RS) ou (3SR,4RS) -4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(4-fluoropyridin-2-yl)thioéthyl]pipéridine-3-carboxylique
- Acide (3RS,4RS) ou (3SR,4RS) -4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(3-fluoro-pyridin-2-yl)thioéthyl]pipéridine-3-carboxylique  
15
- Acide (3RS,4RS) ou (3SR,4RS) -4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(3-fluoro-phényle)-prop-2-ynyl]-pipéridine-3-carboxylique
- 20 • Acide (3RS,4RS) ou (3SR,4RS) -4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(2,5-difluoro-phényle)-prop-2-ynyl]-pipéridine-3-carboxylique
- Acide (3RS,4RS) ou (3SR,4RS) -4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(3,5-difluoro-phényle)-prop-  
25 2-ynyl]-pipéridine-3-carboxylique
- Acide (3RS,4RS) ou (3SR,4RS) -4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(2,3,5-trifluoro-phényle)-prop-2-ynyl]-pipéridine-3-carboxylique
- Acide (3RS,4RS) ou (3SR,4RS) -4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(thien-2-yl)-prop-2-ynyl]-  
30 pipéridine-3-carboxylique

- Acide (3RS,4RS) ou (3SR,4RS) -4- [3- (R,S) -hydroxy-3- (3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1- [3- (5-fluorothien-2-yl) -prop-2-ynyl]-pipéridine-3-carboxylique
- 5 • Acide (3RS,4RS) ou (3SR,4RS) -4- [3- (R,S) -hydroxy-3- (3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1- [3- (4-fluorothien-2-yl) -prop-2-ynyl]-pipéridine-3-carboxylique
- Acide (3RS,4RS) ou (3SR,4RS) -4- [3- (R,S) -hydroxy-3- (3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1- [3- (3-fluorothien-2-yl) -prop-2-ynyl]-pipéridine-3-carboxylique
- 10 • Acide (3RS,4RS) ou (3SR,4RS) -4- [3- (R,S) -hydroxy-3- (3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1- [3- (thien-3-yl) -prop-2-ynyl]-pipéridine-3-carboxylique
- Acide (3RS,4RS) ou (3SR,4RS) -4- [3- (R,S) -fluoro-3- (3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1- (2-phénylthioéthyl)pipéridine-3-carboxylique
- 15 • Acide (3RS,4RS) ou (3SR,4RS) -4- [3- (R,S) -fluoro-3- (3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1- [2- (3-fluorophénylthio) -éthyl]pipéridine-3-carboxylique
- Acide (3RS,4RS) ou (3SR,4RS) -4- [3- (R,S) -fluoro-3- (3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1- [2- (2,5-difluorophénylthio) -éthyl]pipéridine-3-carboxylique
- 20 • Acide (3RS,4RS) ou (3SR,4RS) -4- [3- (R,S) -fluoro-3- (3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1- [2- (3,5-difluorophénylthio) -éthyl]pipéridine-3-carboxylique
- Acide (3RS,4RS) ou (3SR,4RS) -4- [3- (R,S) -fluoro-3- (3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1- [2- (2,3,5-trifluorophénylthio) -éthyl]pipéridine-3-carboxylique
- 25 • Acide (3RS,4RS) ou (3SR,4RS) -4- [3- (R,S) -fluoro-3- (3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1- [2- (n-propylthio)éthyl]-pipéridine-3-carboxylique
- 30 • Acide (3RS,4RS) ou (3SR,4RS) -4- [3- (R,S) -fluoro-3- (3-chloro-6-

méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(n-butylthio)éthyl]-  
pipéridine-3-carboxylique

- Acide (3RS,4RS) ou (3SR,4RS)-4-[3-(R,S)-fluoro-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(cyclopropylthio)éthyl]-  
5 pipéridine-3-carboxylique
- Acide (3RS,4RS) ou (3SR,4RS)-4-[3-(R,S)-fluoro-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(cyclobutylthio)éthyl]-  
pipéridine-3-carboxylique
- Acide (3RS,4RS) ou (3SR,4RS)-4-[3-(R,S)-fluoro-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(cyclopentylthio)éthyl]-  
10 pipéridine-3-carboxylique
- Acide (3RS,4RS) ou (3SR,4RS)-4-[3-(R,S)-fluoro-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(cyclohexylthio)éthyl]-  
pipéridine-3-carboxylique
- 15 • Acide (3RS,4RS) ou (3SR,4RS)-4-[3-(R,S)-fluoro-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(thien-2-yl)thioéthyl]-  
pipéridine-3-carboxylique
- Acide (3RS,4RS) ou (3SR,4RS)-4-[3-(R,S)-fluoro-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(5-fluorothien-2-  
20 yl)thioéthyl]pipéridine-3-carboxylique
- Acide (3RS,4RS) ou (3SR,4RS)-4-[3-(R,S)-fluoro-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(4-fluorothien-2-  
yl)thioéthyl]pipéridine-3-carboxylique
- Acide (3RS,4RS) ou (3SR,4RS)-4-[3-(R,S)-fluoro-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(3-fluorothien-2-  
25 yl)thioéthyl]pipéridine-3-carboxylique
- Acide (3RS,4RS) ou (3SR,4RS)-4-[3-(R,S)-fluoro-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(thien-3-yl)thioéthyl]-  
pipéridine-3-carboxylique
- 30 • Acide (3RS,4RS) ou (3SR,4RS)-4-[3-(R,S)-fluoro-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(1,3-thiazol-2-yl)thio-

## éthyl]pipéridine-3-carboxylique

- Acide (3RS,4RS) ou (3SR,4RS) -4- [3- (R,S) -fluoro-3- (3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2- (pyridin-2-yl)thioéthyl]-pipéridine-3-carboxylique
- 5 • Acide (3RS,4RS) ou (3SR,4RS) -4- [3- (R,S) -fluoro-3- (3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2- (4-fluoropyridin-2-yl)thioéthyl]pipéridine-3-carboxylique
- Acide (3RS,4RS) ou (3SR,4RS) -4- [3- (R,S) -fluoro-3- (3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2- (3-fluoro-pyridin-2-yl)thioéthyl]pipéridine-3-carboxylique
- 10 • Acide (3RS,4RS) ou (3SR,4RS) -4- [3- (R,S) -fluoro-3- (3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3- (3-fluoro-phényl)-prop-2-ynyl]-pipéridine-3-carboxylique
- Acide (3RS,4RS) ou (3SR,4RS) -4- [3- (R,S) -fluoro-3- (3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3- (2,5-difluoro-phényl)-prop-2-ynyl]-pipéridine-3-carboxylique
- 15 • Acide (3RS,4RS) ou (3SR,4RS) -4- [3- (R,S) -fluoro-3- (3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3- (3,5-difluoro-phényl)-prop-2-ynyl]-pipéridine-3-carboxylique
- Acide (3RS,4RS) ou (3SR,4RS) -4- [3- (R,S) -fluoro-3- (3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3- (2,3,5-trifluoro-phényl)-prop-2-ynyl]-pipéridine-3-carboxylique
- 20 • Acide (3RS,4RS) ou (3SR,4RS) -4- [3- (R,S) -fluoro-3- (3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3- (thien-2-yl)-prop-2-ynyl]-pipéridine-3-carboxylique
- 25 • Acide (3RS,4RS) ou (3SR,4RS) -4- [3- (R,S) -fluoro-3- (3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3- (5-fluorothien-2-yl)-prop-2-ynyl]-pipéridine-3-carboxylique
- Acide (3RS,4RS) ou (3SR,4RS) -4- [3- (R,S) -fluoro-3- (3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3- (4-fluorothien-2-yl)-prop-2-ynyl]-pipéridine-3-carboxylique
- 30 • Acide (3RS,4RS) ou (3SR,4RS) -4- [3- (R,S) -fluoro-3- (3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3- (4-fluorothien-2-yl)-prop-2-ynyl]-pipéridine-3-carboxylique

- Acide (3RS,4RS) ou (3SR,4RS) -4-[3-(R,S)-fluoro-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(3-fluorothien-2-yl)-prop-2-ynyl]-pipéridine-3-carboxylique
- 5 ◦ Acide (3RS,4RS) ou (3SR,4RS) -4-[3-(R,S)-fluoro-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(thien-3-yl)-prop-2-ynyl]-pipéridine-3-carboxylique
- Acide (3RS,4RS) ou (3SR,4RS) -4-[3-(R,S)-amino-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-(2-phénylthioéthyl)pipéridine-3-carboxylique
- 10 ◦ Acide (3RS,4RS) ou (3SR,4RS) -4-[3-(R,S)-amino-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(3-fluorophénylthio)-éthyl]pipéridine-3-carboxylique
- Acide (3RS,4RS) ou (3SR,4RS) -4-[3-(R,S)-amino-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(2,5-difluorophénylthio)-éthyl]pipéridine-3-carboxylique
- 15 ◦ Acide (3RS,4RS) ou (3SR,4RS) -4-[3-(R,S)-amino-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(3,5-difluorophénylthio)-éthyl]pipéridine-3-carboxylique
- Acide (3RS,4RS) ou (3SR,4RS) -4-[3-(R,S)-amino-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(2,3,5-trifluorophénylthio)-éthyl]pipéridine-3-carboxylique
- 20 ◦ Acide (3RS,4RS) ou (3SR,4RS) -4-[3-(R,S)-amino-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(n-propylthio)éthyl]-pipéridine-3-carboxylique
- Acide (3RS,4RS) ou (3SR,4RS) -4-[3-(R,S)-amino-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(n-butylthio)éthyl]-pipéridine-3-carboxylique
- 25 ◦ Acide (3RS,4RS) ou (3SR,4RS) -4-[3-(R,S)-amino-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(cyclopropylthio)éthyl]-pipéridine-3-carboxylique
- 30 ◦ Acide (3RS,4RS) ou (3SR,4RS) -4-[3-(R,S)-amino-3-(3-chloro-6-

méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(cyclobutylthio)éthyl]-  
pipéridine-3-carboxylique

- 5 • Acide (3RS,4RS) ou (3SR,4RS)-4-[3-(R,S)-amino-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(cyclopentylthio)éthyl]-  
pipéridine-3-carboxylique
- Acide (3RS,4RS) ou (3SR,4RS)-4-[3-(R,S)-amino-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(cyclohexylthio)éthyl]-  
pipéridine-3-carboxylique
- 10 • Acide (3RS,4RS) ou (3SR,4RS)-4-[3-(R,S)-amino-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(thien-2-yl)thioéthyl]-  
pipéridine-3-carboxylique
- Acide (3RS,4RS) ou (3SR,4RS)-4-[3-(R,S)-amino-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(5-fluorothien-2-yl)thioéthyl]pipéridine-3-carboxylique
- 15 • Acide (3RS,4RS) ou (3SR,4RS)-4-[3-(R,S)-amino-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(4-fluorothien-2-yl)thioéthyl]pipéridine-3-carboxylique
- Acide (3RS,4RS) ou (3SR,4RS)-4-[3-(R,S)-amino-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(3-fluorothien-2-yl)thioéthyl]pipéridine-3-carboxylique
- 20 • Acide (3RS,4RS) ou (3SR,4RS)-4-[3-(R,S)-amino-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(thien-3-yl)thioéthyl]-  
pipéridine-3-carboxylique
- Acide (3RS,4RS) ou (3SR,4RS)-4-[3-(R,S)-amino-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(1,3-thiazol-2-yl)thioéthyl]pipéridine-3-carboxylique
- 25 • Acide (3RS,4RS) ou (3SR,4RS)-4-[3-(R,S)-amino-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(pyridin-2-yl)thioéthyl]-  
pipéridine-3-carboxylique
- 30 • Acide (3RS,4RS) ou (3SR,4RS)-4-[3-(R,S)-amino-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(4-fluoropyridin-2-yl)thio-

## éthyl]pipéridine-3-carboxylique

- Acide (3RS,4RS) ou (3SR,4RS) -4- [3- (R,S) -amino-3- (3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2- (3-fluoro-pyridin-2-yl)thioéthyl]pipéridine-3-carboxylique
- 5 • Acide (3RS,4RS) ou (3SR,4RS) -4- [3- (R,S) -amino-3- (3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3- (3-fluoro-phényl) -prop-2-ynyl]-pipéridine-3-carboxylique
- Acide (3RS,4RS) ou (3SR,4RS) -4- [3- (R,S) -amino-3- (3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3- (2,5-difluoro-phényl) -prop-2-ynyl]-pipéridine-3-carboxylique
- 10 • Acide (3RS,4RS) ou (3SR,4RS) -4- [3- (R,S) -amino-3- (3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3- (3,5-difluoro-phényl) -prop-2-ynyl]-pipéridine-3-carboxylique
- Acide (3RS,4RS) ou (3SR,4RS) -4- [3- (R,S) -amino-3- (3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3- (2,3,5-trifluoro-phényl) -prop-2-ynyl]-pipéridine-3-carboxylique
- 15 • Acide (3RS,4RS) ou (3SR,4RS) -4- [3- (R,S) -amino-3- (3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3- (thien-2-yl) -prop-2-ynyl]-pipéridine-3-carboxylique
- Acide (3RS,4RS) ou (3SR,4RS) -4- [3- (R,S) -amino-3- (3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3- (5-fluorothien-2-yl) -prop-2-ynyl]-pipéridine-3-carboxylique
- 20 • Acide (3RS,4RS) ou (3SR,4RS) -4- [3- (R,S) -amino-3- (3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3- (4-fluorothien-2-yl) -prop-2-ynyl]-pipéridine-3-carboxylique
- Acide (3RS,4RS) ou (3SR,4RS) -4- [3- (R,S) -amino-3- (3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3- (3-fluorothien-2-yl) -prop-2-ynyl]-pipéridine-3-carboxylique
- 25 • Acide (3RS,4RS) ou (3SR,4RS) -4- [3- (R,S) -amino-3- (3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3- (thien-3-yl) -prop-2-ynyl]-pipéridine-3-carboxylique
- 30 • Acide (3RS,4RS) ou (3SR,4RS) -4- [3- (R,S) -amino-3- (3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3- (thien-3-yl) -prop-2-ynyl]-pipéridine-3-carboxylique

- Acide (3RS,4RS) ou (3SR,4RS) -4-[3-oxo-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-(2-phénylthioéthyl)pipéridine-3-carboxylique
- 5 • Acide (3RS,4RS) ou (3SR,4RS) -4-[3-oxo-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(3-fluorophénylthio)-éthyl]pipéridine-3-carboxylique
- Acide (3RS,4RS) ou (3SR,4RS) -4-[3-oxo-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(2,5-difluorophénylthio)-éthyl]pipéridine-3-carboxylique
- 10 • Acide (3RS,4RS) ou (3SR,4RS) -4-[3-oxo-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(3,5-difluorophénylthio)-éthyl]pipéridine-3-carboxylique
- Acide (3RS,4RS) ou (3SR,4RS) -4-[3-oxo-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(2,3,5-trifluorophénylthio)éthyl]pipéridine-3-carboxylique
- 15 • Acide (3RS,4RS) ou (3SR,4RS) -4-[3-oxo-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(n-propylthio)éthyl]pipéridine-3-carboxylique
- Acide (3RS,4RS) ou (3SR,4RS) -4-[3-oxo-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(n-butylthio)éthyl]pipéridine-3-carboxylique
- 20 • Acide (3RS,4RS) ou (3SR,4RS) -4-[3-oxo-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(cyclopropylthio)éthyl]pipéridine-3-carboxylique
- 25 • Acide (3RS,4RS) ou (3SR,4RS) -4-[3-oxo-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(cyclobutylthio)éthyl]pipéridine-3-carboxylique
- Acide (3RS,4RS) ou (3SR,4RS) -4-[3-oxo-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(cyclopentylthio)éthyl]pipéridine-3-carboxylique
- 30 • Acide (3RS,4RS) ou (3SR,4RS) -4-[3-oxo-3-(3-chloro-6-méthoxy-

quinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(cyclohexylthio)éthyl]pipéridine-3-carboxylique

- Acide (3RS,4RS) ou (3SR,4RS)-4-[3-oxo-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(thien-2-yl)thioéthyl]-  
5 pipéridine-3-carboxylique
- Acide (3RS,4RS) ou (3SR,4RS)-4-[3-oxo-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(5-fluorothien-2-yl)thioéthyl]pipéridine-3-carboxylique
- Acide (3RS,4RS) ou (3SR,4RS)-4-[3-oxo-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(4-fluorothien-2-yl)thioéthyl]pipéridine-3-carboxylique  
10
- Acide (3RS,4RS) ou (3SR,4RS)-4-[3-oxo-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(3-fluorothien-2-yl)thioéthyl]pipéridine-3-carboxylique
- Acide (3RS,4RS) ou (3SR,4RS)-4-[3-oxo-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(thien-3-yl)thioéthyl]pipéridine-3-carboxylique  
15
- Acide (3RS,4RS) ou (3SR,4RS)-4-[3-oxo-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(1,3-thiazol-2-yl)thioéthyl]pipéridine-3-carboxylique  
20
- Acide (3RS,4RS) ou (3SR,4RS)-4-[3-oxo-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(pyridin-2-yl)thioéthyl]pipéridine-3-carboxylique
- Acide (3RS,4RS) ou (3SR,4RS)-4-[3-oxo-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(4-fluoropyridin-2-yl)thioéthyl]pipéridine-3-carboxylique  
25
- Acide (3RS,4RS) ou (3SR,4RS)-4-[3-oxo-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(3-fluoro-pyridin-2-yl)thioéthyl]pipéridine-3-carboxylique
- Acide (3RS,4RS) ou (3SR,4RS)-4-[3-oxo-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(3-fluoro-phényl)-prop-2-  
30

ynyl]-pipéridine-3-carboxylique

- Acide (3RS,4RS) ou (3SR,4RS)-4-[3-oxo-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(2,5-difluoro-phényl)-prop-2-ynyl]-pipéridine-3-carboxylique
- 5 • Acide (3RS,4RS) ou (3SR,4RS)-4-[3-oxo-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(3,5-difluoro-phényl)-prop-2-ynyl]-pipéridine-3-carboxylique
- Acide (3RS,4RS) ou (3SR,4RS)-4-[3-oxo-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(2,3,5-trifluoro-phényl)-prop-2-ynyl]-pipéridine-3-carboxylique
- 10 • Acide (3RS,4RS) ou (3SR,4RS)-4-[3-oxo-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(thien-2-yl)-prop-2-ynyl]-pipéridine-3-carboxylique
- Acide (3RS,4RS) ou (3SR,4RS)-4-[3-oxo-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(5-fluorothien-2-yl)-prop-2-ynyl]-pipéridine-3-carboxylique
- 15 • Acide (3RS,4RS) ou (3SR,4RS)-4-[3-oxo-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(4-fluorothien-2-yl)-prop-2-ynyl]-pipéridine-3-carboxylique
- Acide (3RS,4RS) ou (3SR,4RS)-4-[3-oxo-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(3-fluorothien-2-yl)-prop-2-ynyl]-pipéridine-3-carboxylique
- 20 • Acide (3RS,4RS) ou (3SR,4RS)-4-[3-oxo-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(thien-3-yl)-prop-2-ynyl]-pipéridine-3-carboxylique
- 25 • Acide (3RS,4RS) ou (3SR,4RS)-4-[3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-(2-phénylthioéthyl)pipéridine-3-acétique
- Acide (3RS,4RS) ou (3SR,4RS)-4-[3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(3-fluorophénylthio)éthyl]pipéridine-3-acétique
- 30 • Acide (3RS,4RS) ou (3SR,4RS)-4-[3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-

4-yl)propyl]-1-[2-(2,5-difluorophénylthio)éthyl]pipéridine-3-acétique

- Acide (3RS,4RS) ou (3SR,4RS)-4-[3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(3,5-difluorophénylthio)éthyl]pipéridine-3-acétique  
5
  - Acide (3RS,4RS) ou (3SR,4RS)-4-[3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(2,3,5-trifluorophénylthio)éthyl]pipéridine-3-acétique
  - Acide (3RS,4RS) ou (3SR,4RS)-4-[3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(n-propylthio)éthyl]pipéridine-3-acétique  
10
  - Acide (3RS,4RS) ou (3SR,4RS)-4-[3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(n-butylthio)éthyl]pipéridine-3-acétique
  - Acide (3RS,4RS) ou (3SR,4RS)-4-[3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(cyclopropylthio)éthyl]pipéridine-3-acétique
  - Acide (3RS,4RS) ou (3SR,4RS)-4-[3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(cyclobutylthio)éthyl]pipéridine-3-acétique  
15
  - Acide (3RS,4RS) ou (3SR,4RS)-4-[3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(cyclopentylthio)éthyl]pipéridine-3-acétique
  - Acide (3RS,4RS) ou (3SR,4RS)-4-[3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(cyclohexylthio)éthyl]pipéridine-3-acétique  
20
  - Acide (3RS,4RS) ou (3SR,4RS)-4-[3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(thien-2-yl)thioéthyl]pipéridine-3-acétique
  - Acide (3RS,4RS) ou (3SR,4RS)-4-[3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(5-fluorothien-2-yl)thioéthyl]pipéridine-3-acétique  
25
  - Acide (3RS,4RS) ou (3SR,4RS)-4-[3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(4-fluorothien-2-yl)thioéthyl]pipéridine-3-acétique
  - Acide (3RS,4RS) ou (3SR,4RS)-4-[3-(3-chloro-6-
- 30

méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(3-fluorothien-2-yl)thioéthyl]pipéridine-3-acétique

- Acide (3RS,4RS) ou (3SR,4RS)-4-[3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(thien-3-yl)thioéthyl]pipéridine-3-acétique
- 5 • Acide (3RS,4RS) ou (3SR,4RS)-4-[3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(1,3-thiazol-2-yl)thioéthyl]pipéridine-3-acétique
- Acide (3RS,4RS) ou (3SR,4RS)-4-[3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(pyridin-2-yl)thioéthyl]pipéridine-3-acétique
- 10 • Acide (3RS,4RS) ou (3SR,4RS)-4-[3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(4-fluoropyridin-2-yl)thioéthyl]pipéridine-3-acétique
- 15 • Acide (3RS,4RS) ou (3SR,4RS)-4-[3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(3-fluoro-pyridin-2-yl)thioéthyl]pipéridine-3-acétique
- Acide (3RS,4RS) ou (3SR,4RS)-4-[3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(3-fluoro-phényl)-prop-2-ynyl]-pipéridine-3-acétique
- 20 • Acide (3RS,4RS) ou (3SR,4RS)-4-[3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(2,5-difluoro-phényl)-prop-2-ynyl]-pipéridine-3-acétique
- Acide (3RS,4RS) ou (3SR,4RS)-4-[3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(3,5-difluoro-phényl)-prop-2-ynyl]-pipéridine-3-acétique
- 25 • Acide (3RS,4RS) ou (3SR,4RS)-4-[3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(2,3,5-trifluoro-phényl)-prop-2-ynyl]-pipéridine-3-acétique
- 30 • Acide (3RS,4RS) ou (3SR,4RS)-4-[3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(thien-2-yl)-prop-2-ynyl]-pipéridine-3-

acétique

- Acide (3RS,4RS) ou (3SR,4RS)-4-[3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(5-fluorothien-2-yl)-prop-2-ynyl]-pipéridine-3-acétique
- 5 • Acide (3RS,4RS) ou (3SR,4RS)-4-[3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(4-fluorothien-2-yl)-prop-2-ynyl]-pipéridine-3-acétique
- Acide (3RS,4RS) ou (3SR,4RS)-4-[3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(3-fluorothien-2-yl)-prop-2-ynyl]-pipéridine-3-acétique
- 10 • Acide (3RS,4RS) ou (3SR,4RS)-4-[3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(thien-3-yl)-prop-2-ynyl]-pipéridine-3-acétique
- Acide (3RS,4RS) ou (3SR,4RS)-4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-(2-phénylthioéthyl)pipéridine-3-acétique
- 15 • Acide (3RS,4RS) ou (3SR,4RS)-4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(3-fluorophénylthio)éthyl]pipéridine-3-acétique
- 20 • Acide (3RS,4RS) ou (3SR,4RS)-4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(2,5-difluorophénylthio)éthyl]pipéridine-3-acétique
- Acide (3RS,4RS) ou (3SR,4RS)-4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(3,5-difluorophénylthio)éthyl]pipéridine-3-acétique
- 25 • Acide (3RS,4RS) ou (3SR,4RS)-4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(2,3,5-trifluorophénylthio)éthyl]pipéridine-3-acétique
- Acide (3RS,4RS) ou (3SR,4RS)-4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(n-propylthio)éthyl]pipéridine-3-acétique
- 30

- Acide (3RS,4RS) ou (3SR,4RS) -4- [3- (R,S) -hydroxy-3- (3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(n-butylthio)éthyl]pipéridine-3-acétique
- 5 • Acide (3RS,4RS) ou (3SR,4RS) -4- [3- (R,S) -hydroxy-3- (3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(cyclopropylthio)éthyl]pipéridine-3-acétique
- Acide (3RS,4RS) ou (3SR,4RS) -4- [3- (R,S) -hydroxy-3- (3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(cyclobutylthio)éthyl]pipéridine-3-acétique
- 10 • Acide (3RS,4RS) ou (3SR,4RS) -4- [3- (R,S) -hydroxy-3- (3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(cyclopentylthio)éthyl]pipéridine-3-acétique
- Acide (3RS,4RS) ou (3SR,4RS) -4- [3- (R,S) -hydroxy-3- (3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(cyclohexylthio)éthyl]pipéridine-3-acétique
- 15 • Acide (3RS,4RS) ou (3SR,4RS) -4- [3- (R,S) -hydroxy-3- (3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(thien-2-yl)thioéthyl]pipéridine-3-acétique
- Acide (3RS,4RS) ou (3SR,4RS) -4- [3- (R,S) -hydroxy-3- (3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(5-fluorothien-2-yl)thioéthyl]pipéridine-3-acétique
- 20 • Acide (3RS,4RS) ou (3SR,4RS) -4- [3- (R,S) -hydroxy-3- (3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(4-fluorothien-2-yl)thioéthyl]pipéridine-3-acétique
- 25 • Acide (3RS,4RS) ou (3SR,4RS) -4- [3- (R,S) -hydroxy-3- (3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(3-fluorothien-2-yl)thioéthyl]pipéridine-3-acétique
- Acide (3RS,4RS) ou (3SR,4RS) -4- [3- (R,S) -hydroxy-3- (3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(thien-3-yl)thioéthyl]pipéridine-3-acétique
- 30 • Acide (3RS,4RS) ou (3SR,4RS) -4- [3- (R,S) -hydroxy-3- (3-chloro-6-

méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(1,3-thiazol-2-yl)thioéthyl]pipéridine-3-acétique

- Acide (3RS,4RS) ou (3SR,4RS) -4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(pyridin-2-yl)thioéthyl]-  
5 pipéridine-3-acétique
- Acide (3RS,4RS) ou (3SR,4RS) -4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(4-fluoropyridin-2-yl)thioéthyl]pipéridine-3-acétique
- Acide (3RS,4RS) ou (3SR,4RS) -4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(3-fluoro-pyridin-2-yl)thioéthyl]pipéridine-3-acétique  
10
- Acide (3RS,4RS) ou (3SR,4RS) -4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(3-fluoro-phényl)-prop-2-ynyl]-pipéridine-3-acétique
- Acide (3RS,4RS) ou (3SR,4RS) -4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(2,5-difluoro-phényl)-prop-2-ynyl]-pipéridine-3-acétique  
15
- Acide (3RS,4RS) ou (3SR,4RS) -4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(3,5-difluoro-phényl)-prop-2-ynyl]-pipéridine-3-acétique  
20
- Acide (3RS,4RS) ou (3SR,4RS) -4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(2,3,5-trifluoro-phényl)-prop-2-ynyl]-pipéridine-3-acétique
- Acide (3RS,4RS) ou (3SR,4RS) -4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(thien-2-yl)-prop-2-ynyl]-  
25 pipéridine-3-acétique
- Acide (3RS,4RS) ou (3SR,4RS) -4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(5-fluorothien-2-yl)-prop-2-ynyl]-pipéridine-3-acétique
- Acide (3RS,4RS) ou (3SR,4RS) -4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(4-fluorothien-2-yl)-prop-2-  
30

ynyl]-pipéridine-3-acétique

- Acide (3RS,4RS) ou (3SR,4RS) -4- [3- (R,S) -hydroxy-3- (3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3- (3-fluorothien-2-yl) -prop-2-ynyl]-pipéridine-3-acétique
- 5 • Acide (3RS,4RS) ou (3SR,4RS) -4- [3- (R,S) -hydroxy-3- (3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3- (thien-3-yl) -prop-2-ynyl]-pipéridine-3-acétique
- Acide (3RS,4RS) ou (3SR,4RS) -4- [3- (R,S) -fluoro-3- (3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1- (2-phénylthioéthyl)pipéridine-10 3-acétique
- Acide (3RS,4RS) ou (3SR,4RS) -4- [3- (R,S) -fluoro-3- (3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1- [2- (3-fluorophénylthio)éthyl]-pipéridine-3-acétique
- Acide (3RS,4RS) ou (3SR,4RS) -4- [3- (R,S) -fluoro-3- (3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1- [2- (2,5-difluorophénylthio)-éthyl]pipéridine-3-acétique 15
- Acide (3RS,4RS) ou (3SR,4RS) -4- [3- (R,S) -fluoro-3- (3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1- [2- (3,5-difluorophénylthio) -éthyl]pipéridine-3-acétique
- 20 • Acide (3RS,4RS) ou (3SR,4RS) -4- [3- (R,S) -fluoro-3- (3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1- [2- (2,3,5-trifluorophénylthio) -éthyl]pipéridine-3-acétique
- Acide (3RS,4RS) ou (3SR,4RS) -4- [3- (R,S) -fluoro-3- (3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1- [2- (n-propylthio)éthyl]pipé-25 ridine-3-acétique
- Acide (3RS,4RS) ou (3SR,4RS) -4- [3- (R,S) -fluoro-3- (3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1- [2- (n-butylthio)éthyl]pipé-ridine-3-acétique
- Acide (3RS,4RS) ou (3SR,4RS) -4- [3- (R,S) -fluoro-3- (3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1- [2- (cyclopropylthio)éthyl]-30 pipéridine-3-acétique

- Acide (3RS,4RS) ou (3SR,4RS) -4-[3-(R,S)-fluoro-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(cyclobutylthio)éthyl]-pipéridine-3-acétique
- 5 • Acide (3RS,4RS) ou (3SR,4RS) -4-[3-(R,S)-fluoro-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(cyclopentylthio)éthyl]-pipéridine-3-acétique
- Acide (3RS,4RS) ou (3SR,4RS) -4-[3-(R,S)-fluoro-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(cyclohexylthio)éthyl]-pipéridine-3-acétique
- 10 • Acide (3RS,4RS) ou (3SR,4RS) -4-[3-(R,S)-fluoro-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(thien-2-yl)thioéthyl]-pipéridine-3-acétique
- Acide (3RS,4RS) ou (3SR,4RS) -4-[3-(R,S)-fluoro-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(5-fluorothien-2-yl)-thioéthyl]pipéridine-3-acétique
- 15 • Acide (3RS,4RS) ou (3SR,4RS) -4-[3-(R,S)-fluoro-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(4-fluorothien-2-yl)-thioéthyl]pipéridine-3-acétique
- Acide (3RS,4RS) ou (3SR,4RS) -4-[3-(R,S)-fluoro-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(3-fluorothien-2-yl)-thioéthyl]pipéridine-3-acétique
- 20 • Acide (3RS,4RS) ou (3SR,4RS) -4-[3-(R,S)-fluoro-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(thien-3-yl)thioéthyl]-pipéridine-3-acétique
- Acide (3RS,4RS) ou (3SR,4RS) -4-[3-(R,S)-fluoro-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(1,3-thiazol-2-yl)thioéthyl]pipéridine-3-acétique
- 25 • Acide (3RS,4RS) ou (3SR,4RS) -4-[3-(R,S)-fluoro-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(pyridin-2-yl)thioéthyl]-pipéridine-3-acétique
- 30 • Acide (3RS,4RS) ou (3SR,4RS) -4-[3-(R,S)-fluoro-3-(3-chloro-6-

méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(4-fluoropyridin-2-yl)thio-  
éthyl]pipéridine-3-acétique

- 5 • Acide (3RS,4RS) ou (3SR,4RS) -4-[3-(R,S)-fluoro-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(3-fluoro-pyridin-2-yl)thio-éthyl]pipéridine-3-acétique
- Acide (3RS,4RS) ou (3SR,4RS) -4-[3-(R,S)-fluoro-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(3-fluoro-phényl)-prop-2-ynyl]-pipéridine-3-acétique
- 10 • Acide (3RS,4RS) ou (3SR,4RS) -4-[3-(R,S)-fluoro-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(2,5-difluoro-phényl)-prop-2-ynyl]-pipéridine-3-acétique
- Acide (3RS,4RS) ou (3SR,4RS) -4-[3-(R,S)-fluoro-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(3,5-difluoro-phényl)-prop-2-ynyl]-pipéridine-3-acétique
- 15 • Acide (3RS,4RS) ou (3SR,4RS) -4-[3-(R,S)-fluoro-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(2,3,5-trifluoro-phényl)-prop-2-ynyl]-pipéridine-3-acétique
- Acide (3RS,4RS) ou (3SR,4RS) -4-[3-(R,S)-fluoro-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(thien-2-yl)-prop-2-ynyl]-
- 20 pipéridine-3-acétique
- Acide (3RS,4RS) ou (3SR,4RS) -4-[3-(R,S)-fluoro-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(5-fluorothien-2-yl)-prop-2-ynyl]-pipéridine-3-acétique
- Acide (3RS,4RS) ou (3SR,4RS) -4-[3-(R,S)-fluoro-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(4-fluorothien-2-yl)-prop-2-ynyl]-pipéridine-3-acétique
- 25 • Acide (3RS,4RS) ou (3SR,4RS) -4-[3-(R,S)-fluoro-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(3-fluorothien-2-yl)-prop-2-ynyl]-pipéridine-3-acétique
- 30 • Acide (3RS,4RS) ou (3SR,4RS) -4-[3-(R,S)-fluoro-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(thien-3-yl)-prop-2-ynyl]-

pipéridine-3-acétique

- Acide (3RS,4RS) ou (3SR,4RS) -4- [3- (R,S) -amino-3- (3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1- (2-phénylthioéthyl)pipéridine-3-acétique
- 5 • Acide (3RS,4RS) ou (3SR,4RS) -4- [3- (R,S) -amino-3- (3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1- [2- (3-fluorophénylthio)éthyl]-pipéridine-3-acétique
- Acide (3RS,4RS) ou (3SR,4RS) -4- [3- (R,S) -amino-3- (3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1- [2- (2,5-difluorophénylthio)-éthyl]pipéridine-3-acétique
- 10 • Acide (3RS,4RS) ou (3SR,4RS) -4- [3- (R,S) -amino-3- (3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1- [2- (3,5-difluorophénylthio)-éthyl]pipéridine-3-acétique
- Acide (3RS,4RS) ou (3SR,4RS) -4- [3- (R,S) -amino-3- (3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1- [2- (2,3,5-trifluorophénylthio)-éthyl]pipéridine-3-acétique
- 15 • Acide (3RS,4RS) ou (3SR,4RS) -4- [3- (R,S) -amino-3- (3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1- [2- (n-propylthio)éthyl]-pipéridine-3-acétique
- 20 • Acide (3RS,4RS) ou (3SR,4RS) -4- [3- (R,S) -amino-3- (3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1- [2- (n-butylthio)éthyl]-pipéridine-3-acétique
- Acide (3RS,4RS) ou (3SR,4RS) -4- [3- (R,S) -amino-3- (3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1- [2- (cyclopropylthio)éthyl]-pipéridine-3-acétique
- 25 • Acide (3RS,4RS) ou (3SR,4RS) -4- [3- (R,S) -amino-3- (3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1- [2- (cyclobutylthio)éthyl]-pipéridine-3-acétique
- Acide (3RS,4RS) ou (3SR,4RS) -4- [3- (R,S) -amino-3- (3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1- [2- (cyclopentylthio)éthyl]-pipéridine-3-acétique
- 30

- Acide (3RS,4RS) ou (3SR,4RS) -4-[3-(R,S)-amino-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(cyclohexylthio)éthyl]-pipéridine-3-acétique
- 5 • Acide (3RS,4RS) ou (3SR,4RS) -4-[3-(R,S)-amino-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(thien-2-yl)thioéthyl]-pipéridine-3-acétique
- Acide (3RS,4RS) ou (3SR,4RS) -4-[3-(R,S)-amino-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(5-fluorothien-2-yl)-thioéthyl]pipéridine-3-acétique
- 10 • Acide (3RS,4RS) ou (3SR,4RS) -4-[3-(R,S)-amino-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(4-fluorothien-2-yl)-thioéthyl]pipéridine-3-acétique
- Acide (3RS,4RS) ou (3SR,4RS) -4-[3-(R,S)-amino-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(3-fluorothien-2-yl)-thioéthyl]pipéridine-3-acétique
- 15 • Acide (3RS,4RS) ou (3SR,4RS) -4-[3-(R,S)-amino-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(thien-3-yl)thioéthyl]-pipéridine-3-acétique
- Acide (3RS,4RS) ou (3SR,4RS) -4-[3-(R,S)-amino-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(1,3-thiazol-2-yl)thioéthyl]pipéridine-3-acétique
- 20 • Acide (3RS,4RS) ou (3SR,4RS) -4-[3-(R,S)-amino-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(pyridin-2-yl)thioéthyl]-pipéridine-3-acétique
- 25 • Acide (3RS,4RS) ou (3SR,4RS) -4-[3-(R,S)-amino-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(4-fluoropyridin-2-yl)thioéthyl]pipéridine-3-acétique
- Acide (3RS,4RS) ou (3SR,4RS) -4-[3-(R,S)-amino-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(3-fluoro-pyridin-2-yl)-thioéthyl]pipéridine-3-acétique
- 30 • Acide (3RS,4RS) ou (3SR,4RS) -4-[3-(R,S)-amino-3-(3-chloro-6-

méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(3-fluoro-phényl)-prop-2-ynyl]-pipéridine-3-acétique

- Acide (3RS,4RS) ou (3SR,4RS) -4-[3-(R,S)-amino-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(2,5-difluoro-phényl)-prop-2-ynyl]-pipéridine-3-acétique
- Acide (3RS,4RS) ou (3SR,4RS) -4-[3-(R,S)-amino-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(3,5-difluoro-phényl)-prop-2-ynyl]-pipéridine-3-acétique
- Acide (3RS,4RS) ou (3SR,4RS) -4-[3-(R,S)-amino-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(2,3,5-trifluoro-phényl)-prop-2-ynyl]-pipéridine-3-acétique
- Acide (3RS,4RS) ou (3SR,4RS) -4-[3-(R,S)-amino-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(thien-2-yl)-prop-2-ynyl]-pipéridine-3-acétique
- Acide (3RS,4RS) ou (3SR,4RS) -4-[3-(R,S)-amino-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(5-fluorothien-2-yl)-prop-2-ynyl]-pipéridine-3-acétique
- Acide (3RS,4RS) ou (3SR,4RS) -4-[3-(R,S)-amino-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(4-fluorothien-2-yl)-prop-2-ynyl]-pipéridine-3-acétique
- Acide (3RS,4RS) ou (3SR,4RS) -4-[3-(R,S)-amino-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(3-fluorothien-2-yl)-prop-2-ynyl]-pipéridine-3-acétique
- Acide (3RS,4RS) ou (3SR,4RS) -4-[3-(R,S)-amino-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(thien-3-yl)-prop-2-ynyl]-pipéridine-3-acétique
- Acide (3RS,4RS) ou (3SR,4RS) -4-[3-oxo-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-(2-phénylthioéthyl)pipéridine-3-acétique
- Acide (3RS,4RS) ou (3SR,4RS) -4-[3-oxo-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(3-fluorophénylthio)-

éthyl]pipéridine-3-acétique

- Acide (3RS,4RS) ou (3SR,4RS) -4-[3-oxo-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(2,5-difluorophénylthio)-éthyl]pipéridine-3-acétique
- 5 • Acide (3RS,4RS) ou (3SR,4RS) -4-[3-oxo-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(3,5-difluorophénylthio)-éthyl]pipéridine-3-acétique
- Acide (3RS,4RS) ou (3SR,4RS) -4-[3-oxo-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(2,3,5-trifluorophénylthio)-éthyl]pipéridine-3-acétique
- 10 • Acide (3RS,4RS) ou (3SR,4RS) -4-[3-oxo-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(n-propylthio)éthyl]pipéridine-3-acétique
- Acide (3RS,4RS) ou (3SR,4RS) -4-[3-oxo-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(n-butylthio)éthyl]pipéridine-3-acétique
- 15 • Acide (3RS,4RS) ou (3SR,4RS) -4-[3-oxo-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(cyclopropylthio)éthyl]pipéridine-3-acétique
- Acide (3RS,4RS) ou (3SR,4RS) -4-[3-oxo-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(cyclobutylthio)éthyl]pipéridine-3-acétique
- 20 • Acide (3RS,4RS) ou (3SR,4RS) -4-[3-oxo-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(cyclopentylthio)éthyl]pipéridine-3-acétique
- Acide (3RS,4RS) ou (3SR,4RS) -4-[3-oxo-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(cyclohexylthio)éthyl]pipéridine-3-acétique
- 25 • Acide (3RS,4RS) ou (3SR,4RS) -4-[3-oxo-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(thien-2-yl)thioéthyl]pipéridine-3-acétique
- 30 • Acide (3RS,4RS) ou (3SR,4RS) -4-[3-oxo-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(thien-2-yl)thioéthyl]pipéridine-3-acétique



- Acide (3RS,4RS) ou (3SR,4RS) -4-[3-oxo-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(5-fluorothien-2-yl)thioéthyl]pipéridine-3-acétique
- 5 • Acide (3RS,4RS) ou (3SR,4RS) -4-[3-oxo-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(4-fluorothien-2-yl)thioéthyl]pipéridine-3-acétique
- Acide (3RS,4RS) ou (3SR,4RS) -4-[3-oxo-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(3-fluorothien-2-yl)thioéthyl]pipéridine-3-acétique
- 10 • Acide (3RS,4RS) ou (3SR,4RS) -4-[3-oxo-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(thien-3-yl)thio-éthyl]-pipéridine-3-acétique
- Acide (3RS,4RS) ou (3SR,4RS) -4-[3-oxo-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(1,3-thiazol-2-yl)thio-éthyl]pipéridine-3-acétique
- 15 • Acide (3RS,4RS) ou (3SR,4RS) -4-[3-oxo-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(pyridin-2-yl)thioéthyl]-pipéridine-3-acétique
- Acide (3RS,4RS) ou (3SR,4RS) -4-[3-oxo-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(4-fluoropyridin-2-yl)thioéthyl]pipéridine-3-acétique
- 20 • Acide (3RS,4RS) ou (3SR,4RS) -4-[3-oxo-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(3-fluoro-pyridin-2-yl)thioéthyl]pipéridine-3-acétique
- 25 • Acide (3RS,4RS) ou (3SR,4RS) -4-[3-oxo-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(3-fluoro-phényl)-prop-2-ynyl]-pipéridine-3-acétique
- Acide (3RS,4RS) ou (3SR,4RS) -4-[3-oxo-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(2,5-difluoro-phényl)-prop-2-ynyl]-pipéridine-3-acétique
- 30 • Acide (3RS,4RS) ou (3SR,4RS) -4-[3-oxo-3-(3-chloro-6-

méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(3,5-difluoro-phényl)-prop-2-ynyl]-pipéridine-3-acétique

- 5 • Acide (3RS,4RS) ou (3SR,4RS) -4-[3-oxo-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(2,3,5-trifluoro-phényl)-prop-2-ynyl]-pipéridine-3-acétique
- Acide (3RS,4RS) ou (3SR,4RS) -4-[3-oxo-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(thien-2-yl)-prop-2-ynyl]-pipéridine-3-acétique
- 10 • Acide (3RS,4RS) ou (3SR,4RS) -4-oxo-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(5-fluorothien-2-yl)-prop-2-ynyl]-pipéridine-3-acétique
- Acide (3RS,4RS) ou (3SR,4RS) -4-[3-oxo-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(4-fluorothien-2-yl)-prop-2-ynyl]-pipéridine-3-acétique
- 15 • Acide (3RS,4RS) ou (3SR,4RS) -4-[3-oxo-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(3-fluorothien-2-yl)-prop-2-ynyl]-pipéridine-3-acétique
- Acide (3RS,4RS) ou (3SR,4RS) -4-[3-oxo-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(thien-3-yl)-prop-2-ynyl]-pipéridine-3-acétique
- 20

### Exemple 1

- 25 **Synthèse des 4 stéréoisomères de l'acide (3RS,4RS)-4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)-propyl]-1-[2-(2,5-difluoro-phénylsulfanyl)-éthyl]-pipéridine-3-carboxylique**
- 30 acide (3R,4R)-4-[3-(R)-hydroxy-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)-propyl]-1-[2-(2,5-difluoro-phénylsulfanyl)-éthyl]-pipéridine-3-carboxylique

acide (3R,4R)-4-[3-(S)-hydroxy-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)-propyl]-1-[2-(2,5-difluoro-phénylsulfanyl)-éthyl]-pipéridine-3- carboxylique

- 5 acide (3S,4S)-4-[3-(S)-hydroxy-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)-propyl]-1-[2-(2,5-difluoro-phénylsulfanyl)-éthyl]-pipéridine-3- carboxylique

- 10 acide (3S,4S)-4-[3-(R)-hydroxy-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)-propyl]-1-[2-(2,5-difluoro-phénylsulfanyl)-éthyl]-pipéridine-3- carboxylique

Les quatre stéréoisomères sont nommés ci-après A, B, C, et D. Leurs stéréochimies absolues ne sont pas connues.

15

Stéréoisomère A :

- A 390 mg de 4-[3-hydroxy-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)-propyl]-1-[2-(2,5-difluoro-phénylsulfanyl)-éthyl]-  
 20 pipéridine-3-carboxylate de méthyle ( ester isomère A), dans 10 cm<sup>3</sup> de dioxane, on ajoute 2 cm<sup>3</sup> d'une solution aqueuse d'hydroxyde de sodium 1N. Le milieu réactionnel est ensuite chauffé à 70 °C pendant 5 heures, on laisse revenir à 20 °C pendant 18 heures puis on rechauffe à 70 °C pendant 2 heures.  
 25 Après retour à 20 °C, le milieu réactionnel est évaporé sous pression réduite ( 2 kPa ; 45 °C). Le résidu est repris dans 25 cm<sup>3</sup> d'eau distillée et extrait avec 25 cm<sup>3</sup> d'éther diéthylique. La phase aqueuse est acidifiée avec 1,9 cm<sup>3</sup> d'une solution aqueuse d'acide chlorhydrique 1N et extraite avec 3  
 30 fois 70 cm<sup>3</sup> d'acétate d'éthyle. La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium, filtrée sur verre fritté puis concentrée sous pression réduite ( 2 kPa ; 45 °C). Le résidu est repris avec 25 cm<sup>3</sup> d'acétone puis reconcentré sous pression réduite ( 2 kPa ; 45 °C) . Après séchage à l'étuve  
 35 sous pression réduite ( 10 kPa ; 20 °C), on obtient 340 mg d'acide 4-[3-hydroxy-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)-propyl]-1-[2-(2,5-difluoro-phénylsulfanyl)-éthyl]-

pipéridine-3- carboxylique ( isomère A) sous forme d'un solide beige.

Spectre de R.M.N.  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$  d6,  $\delta$  en ppm) : 1,34 (mt : 1H) ; de 1,50 à 1,85 (mt : 5H) ; 2,10 (mt : 1H) ; 2,28 (mt : 1H) ; 2,43 (d très large,  $J = 11,5$  Hz : 1H) ; de 2,45 à 2,60 (mt : 1H) ; 2,65 (t,  $J = 7$  Hz : 2H) ; 2,73 (mf : 1H) ; 2,86 (mf : 1H) ; 3,18 (mt : 2H) ; 3,90 (s : 3H) ; 5,47 (dd,  $J = 9$  et 5 Hz : 1H) ; 6,03 (mf : 1H) ; 7,08 (mt : 1H) ; 7,27 (mt : 1H) ; 7,34 (mt : 1H) ; 7,44 (dd,  $J = 9$  et 3 Hz : 1H) ; 7,95 (d,  $J = 9$  Hz : 1H) ; 8,21 (d,  $J = 3$  Hz : 1H) ; 8,65 (s : 1H).

$\alpha_D^{20} = 52,3^\circ \pm 1,1$  dans le méthanol à 0,5%

#### 15 Stéréoisomère B:

A 460 mg de 4-[3-hydroxy-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)-propyl]- 1-[2-(2,5-difluoro-phénylsulfanyl)-éthyl]- pipéridine-3-carboxylate de méthyle ( ester isomère B), dans 10 cm<sup>3</sup> de dioxane, on ajoute 2,4 cm<sup>3</sup> d'une solution aqueuse d'hydroxyde de sodium 1N. Le milieu réactionnel est ensuite chauffé à 70°C pendant 5 heures, on laisse revenir à 20 °C pendant 18 heures puis on chauffe à nouveau à 70 °C pendant 2 heures. Après retour à 20 °C, le milieu réactionnel est évaporé sous pression réduite ( 2 kPa ; 45 °C). Le résidu est repris dans 25 cm<sup>3</sup> d'eau distillée et extrait avec 25 cm<sup>3</sup> de d'éther diéthylique. La phase aqueuse est acidifiée ( pH=6) avec 2,3 cm<sup>3</sup> d'une solution aqueuse d'acide chlorhydrique 1N et extraite avec 3 fois 70 cm<sup>3</sup> d'acétate d'éthyle. La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium, filtrée sur verre fritté puis concentrée sous pression réduite ( 2 kPa ; 45°C). Le résidu est repris avec 25 cm<sup>3</sup> d'acétone puis reconcentrée sous pression réduite ( 2 kPa ; 45°C). Après séchage à l'étuve sous pression réduite ( 10 kPa ; 20°C), on obtient 310 mg d' acide 4-[3-hydroxy-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)-propyl]- 1-[2-(2,5-difluoro-phénylsulfanyl)-éthyl]-pipéridine-3- carboxylique ( isomère B) sous forme d'un solide jaune pâle.

Spectre de R.M.N.  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$   $d_6$  à une température de 303K,  $\delta$  en ppm) : de 1,20 à 1,40 (mt : 1H) ; de 1,50 à 1,85 (mt : 5H) ; de 2,00 à 2,15 (mt : 1H) ; de 2,20 à 2,55 (mf étalé : 2H) ; 2,60 (mt : 1H) ; de 2,60 à 3,05 (mt : 4H) ;  
 5 3,22 (mt : 2H) ; 3,90 (s : 3H) ; 5,46 (mt : 1H) ; 6,01 (d,  $J$  = 3,5 Hz : 1H) ; 7,10 (mt : 1H) ; 7,29 (mt : 1H) ; 7,36 (mt : 1H) ; 7,44 (dd,  $J$  = 9 et 3 Hz : 1H) ; 7,95 (d,  $J$  = 9 Hz : 1H) ; 8,21 (d,  $J$  = 3 Hz : 1H) ; 8,65 (s : 1H).

10  $\alpha_D^{20} = -53,1^\circ \pm 1,1$  dans le méthanol à 0,5%

#### Séréoisomère C:

A 270 mg de 4-[3-hydroxy-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)-propyl]-1-[2-(2,5-difluoro-phénylsulfanyl)-éthyl]-  
 15 pipéridine-3-carboxylate de méthyle (ester isomère C), dans 10  $\text{cm}^3$  de dioxane, on ajoute 1,4  $\text{cm}^3$  d'une solution aqueuse d'hydroxyde de sodium 1N. Le milieu réactionnel est ensuite chauffé à 70°C pendant 5 heures, on laisse revenir à 20 °C  
 20 pendant 18 heures puis on chauffe à nouveau à 70 °C pendant 4 heures. Après retour à 20 °C, le milieu réactionnel est évaporé sous pression réduite ( 2 kPa ; 45 °C). Le résidu est repris dans 25  $\text{cm}^3$  d'eau distillée et extrait avec 25  $\text{cm}^3$  de d'éther diéthylique. La phase aqueuse est acidifiée ( pH=6)  
 25 avec 1,3  $\text{cm}^3$  d'une solution aqueuse d'acide chlorhydrique 1N et extraite avec 3 fois 70  $\text{cm}^3$  d'acétate d'éthyle. La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium , filtrée sur verre fritté puis concentrée sous pression réduite ( 2 kPa ; 45°C). Le résidu est repris avec 25  $\text{cm}^3$  d'acétone puis  
 30 reconcentrée sous pression réduite (2 kPa ; 45°C). Après séchage à l'étuve sous pression réduite ( 10 kPa ; 20°C), on obtient 310 mg d' acide 4-[3-hydroxy-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)-propyl]-1-[2-(2,5-difluoro-phénylsulfanyl)-éthyl]-pipéridine-3- carboxylique ( isomère  
 35 C) sous forme d'un solide beige.

Spectre de R.M.N.  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$   $d_6$ ,  $\delta$  en ppm) : de 1,20 à 1,40 (mt : 1H) ; de 1,45 à 1,90 (mt : 5H) ; de 2,05 à 2,30 (mt : 2H) ; 2,39 (d très large,  $J$  = 10,5 Hz : 1H) ; 2,56

(mt : 1H) ; 2,64 (t, J = 7 Hz : 2H) ; de 2,65 à 2,80 (mf : 1H) ; 2,92 (mt : 1H) ; 3,17 (mt : 2H) ; 3,90 (s : 3H) ; 5,45 (dd, J = 8,5 et 5 Hz : 1H) ; 6,01 (mf : 1H) ; 7,08 (mt : 1H) ; de 7,20 à 7,40 (mt : 2H) ; 7,43 (dd, J = 9 et 3 Hz : 1H) ; 7,94 (d, J = 9 Hz : 1H) ; 8,22 (d, J = 3 Hz : 1H) ; 8,64 (s : 1H).

$\alpha_D^{20} = 60,1^\circ \pm 1,2$  dans le méthanol à 0,5%

#### 10 Stéréoisomère D:

A 270 mg de 4-[3-hydroxy-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)-propyl]-1-[2-(2,5-difluoro-phénylsulfanyl)-éthyl]-pipéridine-3-carboxylate de méthyle (ester isomère D), dans 10 cm<sup>3</sup> de dioxane, on ajoute 1,4 cm<sup>3</sup> d'une solution aqueuse d'hydroxyde de sodium 1N. Le milieu réactionnel est ensuite chauffé à 70°C pendant 5 heures, on laisse revenir à 20 °C pendant 18 heures puis on chauffe à nouveau à 70 °C pendant 4 heures. Après retour à 20 °C, le milieu réactionnel est évaporé sous pression réduite ( 2 kPa ; 45 °C). Le résidu est repris dans 25 cm<sup>3</sup> d'eau distillée et extrait avec 25 cm<sup>3</sup> de d'éther diéthylique. La phase aqueuse est acidifiée ( pH=6) avec 1,3 cm<sup>3</sup> d'une solution aqueuse d'acide chlorhydrique 1N et extraite avec 3 fois 70 cm<sup>3</sup> d'acétate d'éthyle. La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium , filtrée sur verre fritté puis concentrée sous pression réduite ( 2 kPa ; 45°C). Le résidu est repris avec 25 cm<sup>3</sup> d'acétone puis reconcentrée sous pression réduite (2 kPa ; 45°C). Après séchage à l'étuve sous pression réduite ( 10 kPa ; 20°C), on obtient 200 mg d' acide 4-[3-hydroxy-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)-propyl]-1-[2-(2,5-difluoro-phénylsulfanyl)-éthyl]-pipéridine-3- carboxylique ( isomère D) sous forme d'un solide blanc.

35 Spectre de R.M.N. <sup>1</sup>H (300 MHz, (CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO d<sub>6</sub>, δ en ppm) : de 1,20 à 1,40 (mt : 1H) ; de 1,45 à 1,85 (mt : 5H) ; de 2,05 à 2,30 (mt : 2H) ; 2,39 (d très large, J = 10,5 Hz : 1H) ; 2,56 (mt : 1H) ; de 2,60 à 2,80 (mf : 1H) ; 2,64 (t, J = 7 Hz :

2H) ; 2,91 (mt : 1H) ; 3,17 (mt : 2H) ; 3,90 (s : 3H) ; 5,45  
 (dd, J = 8,5 et 5 Hz : 1H) ; 6,01 (mf : 1H) ; 7,08 (mt :  
 1H) ; de 7,20 à 7,40 (mt : 2H) ; 7,43 (dd, J = 9 et 3 Hz :  
 1H) ; 7,94 (d, J = 9 Hz : 1H) ; 8,22 (d, J = 3 Hz : 1H) ;  
 5 8,64 (s : 1H) .

$\alpha_D^{20} = -60,1^\circ \pm 1,2$  dans le méthanol à 0,5%

(3RS,4RS)-4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)-  
 10 propyl]-1-[2-(2,5-difluoro-phénylsulfanyl)-éthyl]-  
 pipéridine-3-carboxylate de méthyle

(3R,4R)-4-[3-(R)-hydroxy-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)-  
 propyl]-1-[2-(2,5-difluoro-phénylsulfanyl)-éthyl]-  
 15 pipéridine-3-carboxylate de méthyle

(3S,4S)-4-[3-(S)-hydroxy-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)-  
 propyl]-1-[2-(2,5-difluoro-phénylsulfanyl)-éthyl]-  
 pipéridine-3-carboxylate de méthyle  
 20

(3S,4S)-4-[3-(R)-hydroxy-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)-  
 propyl]-1-[2-(2,5-difluoro-phénylsulfanyl)-éthyl]-  
 pipéridine-3-carboxylate de méthyle

25 (3S,4S)-4-[3-(S)-hydroxy-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)-  
 propyl]-1-[2-(2,5-difluoro-phénylsulfanyl)-éthyl]-  
 pipéridine-3-carboxylate de méthyle

Les quatre stéréoisomères sont nommés ci-après A,B,C, et D.  
 30 Leurs stéréochimies absolues ne sont pas connues.

A 2,35 g de chlorhydrate de (3RS, 4RS)-4-[3-(R,S)-hydroxy-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-pipéridine-3-carboxylate de méthyle chlorhydrate solubilisé dans 110 cm<sup>3</sup>  
 35 d'acétonitrile, on ajoute 1,5 cm<sup>3</sup> de triéthylamine, 2,15 g de carbonate de potassium et 0.85 g de iodure de potassium. On ajoute ensuite 1,3 g de 1-(2-bromoéthylsulfanyl)-(2,5-difluoro)-benzène. Le milieu réactionnel est ensuite porté à

60 °C pendant 16 heures. On laisse ensuite revenir le milieu à 20 °C, il est ensuite filtré sur verre fritté n° 3 puis on lave avec 2 fois 20 cm<sup>3</sup> d'acétonitrile puis on évapore sous pression réduite (45 °C ; 5 kPa). Le résidu est purifié par chromatographie, sous une pression d'argon de 150 kPa, sur une colonne de gel de silice (granulométrie 0,065-0,2 µm ; diamètre 2,5 cm ; hauteur 40 cm), en éluant par un mélange de cyclohexane-acétate d'éthyle (60/40 en volumes) et en recueillant des fractions de 50 cm<sup>3</sup>. Les fractions 8 à 16 sont réunies, puis concentrées sous pression réduite ( 45 °C ; 5 kPa). On obtient 2,15 g de (3RS,4RS)-4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)-propyl]-1-[2-(2,5-difluorophénylsulfanyl)-éthyl]-pipéridine-3-carboxylate de méthyle (mélange des isomères A,B,C,D) sous forme d'une huile incolore.

Le 1-(2-bromoéthylsulfanyl)-(2,5-difluoro)-benzène est préparé selon la demande de brevet W0200240474.

Spectre de R.M.N. <sup>1</sup>H (300 MHz, (CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO d<sub>6</sub>, δ en ppm). Nous observons un mélange de diastéréoisomère dans les proportions 50/50.

\* de 1,10 à 1,90 (mt : 6H) ; de 1,90 à 2,90 (mt : 7H) ; 2,37 (d large, J = 10,5 Hz : 1H) ; 3,10 (t, J = 7 Hz : 2H) ; 3,40 et 3,55 (2s : 3H en totalité) ; 3,88 et 3,89 (2s : 3H en totalité) ; 5,44 (mt : 1H) ; 6,01 (s large : 1H) ; 7,05 (mt : 1H) ; de 7,20 à 7,35 (mt : 2H) ; 7,44 (dd, J = 9 et 3 Hz : 1H) ; 7,95 (d, J = 9 Hz : 1H) ; 8,19 (mt : 1H) ; 8,65 et 8,66 (2s : 1H en totalité).

A partir du mélange de stéréoisomères A,B,C,D obtenus précédemment, la séparation de chaque stéréoisomère s'effectue par HPLC.

La séparation des 2 couples de stéréoisomères (A+B) et (C+D), est réalisée sur une phase stationnaire Simmetry C18 à partir de 2,7 g du mélange A, B, C, D décrit précédemment, granulométrie 7 µm ; diamètre 60 mm ; masse de la phase stationnaire 700 g), sous une pression de 500 kPa, la phase

mobile est composée d'un mélange de méthanol-solution tampon aqueuse (pH=4.9)-acétonitrile (10/30/60 en volumes) ayant un débit de 120 cm<sup>3</sup> par minute et la longueur d'onde du détecteur UV est fixée à 280 nm.

- 5 Les fractions contenant la première paire d'énantiomères notée (A+B) sont réunies et évaporées sous pression réduite (2 kPa) à une température voisine de 40°C . Le résidu obtenu est repris dans de l'eau puis extrait 2 fois avec du dichlorométhane. La phase organique est séchée sur sulfate de
- 10 magnésium, filtrée puis évaporée sous pression réduite ( 2 kPa ; 45 °C). On obtient 850 mg de produit (mélange A+B). Les fractions contenant la deuxième paire d'énantiomères notée (C+D) sont réunies et évaporées sous pression réduite (2 kPa) à une température voisine de 40°C. Le résidu obtenu
- 15 est repris dans de l'eau puis extrait avec 2 fois du dichlorométhane. La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium, filtrée puis évaporée sous pression réduite ( 2 kPa ; 45 °C). On obtient 540 mg de produit (mélange C+D).
- 20 Ensuite les produits du couple d'énantiomères (A,B) sont séparés sur une colonne chiralcel OD (granulométrie 20 µm ; diamètre 80 mm ; masse de la phase stationnaire 1250 g) sous une pression de 1000 kPa, la phase mobile est composée d'un mélange de heptane-isopropanol-méthanol-triéthylamine
- 25 (90/5/5/0.1 en volumes) ayant un débit de 150 cm<sup>3</sup> par minute et la longueur d'onde du détecteur UV est fixée à 280 nm. Les fractions contenant chaque produit sont isolées puis concentrées sous une pression réduite (3 kPa) à une température voisine de 40°C ; on obtient 0,391 g de
- 30 l'énantiomère A, et 0,459 g de l'énantiomère B .

- De même, les produits du couple d'énantiomères (C,D) sont séparés sur une colonne chirapak AD (granulométrie 20 µm ; diamètre 80 mm ; masse de la phase stationnaire 750 g) sous
- 35 une pression de 1000 kPa, la phase mobile est composée d'un mélange de heptane-isopropanol-méthanol-triéthylamine (80/10/10/0.1 en volumes) ayant un débit de 100 cm<sup>3</sup> par minute et la longueur d'onde du détecteur UV est fixée à 280 nm. Les

fractions contenant chaque produit sont isolées puis concentrées sous une pression réduite (3 kPa) à une température voisine de 40°C ; on obtient 0,27 g de l'énantiomère C et 0,27 g de l'énantiomère D.

5

### **Stéréoisomère A**

Spectre de R.M.N.  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$  d6,  $\delta$  en ppm) : de 1,10 à 1,30 (mt : 1H) ; 1,50 (mt : 1H) ; de 1,60 à 1,85 (mt : 4H) ; 2,08 (mt : 1H) ; 2,22 (mt : 1H) ; 2,36 (d très large,  $J = 10,5$  Hz : 1H) ; de 2,45 à 2,60 (mt : 3H) ; 2,63 (mt : 1H) ; 2,75 (mt : 1H) ; 3,10 (t,  $J = 7$  Hz : 2H) ; 3,40 (s : 3H) ; 3,88 (s : 3H) ; 5,44 (mt : 1H) ; 6,02 (d,  $J = 3,5$  Hz : 1H) ; 7,05 (mt : 1H) ; de 7,20 à 7,35 (mt : 2H) ; 7,43 (dd,  $J = 9$  et 3 Hz : 1H) ; 7,95 (d,  $J = 9$  Hz : 1H) ; 8,19 (d,  $J = 3$  Hz : 1H) ; 8,65 (s : 1H).

$\alpha_D^{20} = 40,2^\circ \pm 0,9$  dans le DMSO à 0,5%

Condition HPLC : colonne Chiralcel OD, débit 1 cm<sup>3</sup>/min,  
20 condition d'élution

de 0 à 16 min : heptane-isopropanol-éthanol-triéthylamine  
(88/6/6/0,1 en volumes)

Temps de rétention : 10,47 min

### 25 **Stéréoisomère B**

Spectre de R.M.N.  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$  d6,  $\delta$  en ppm) : de 1,10 à 1,30 (mt : 1H) ; 1,51 (mt : 1H) ; de 1,60 à 1,85 (mt : 4H) ; de 2,00 à 2,20 (mt : 1H) ; 2,23 (mt : 1H) ; 2,37 (d très large,  $J = 10,5$  Hz : 1H) ; de 2,45 à 2,60 (mt : 3H) ; 2,64 (mt : 1H) ; 2,75 (mt : 1H) ; 3,11 (t,  $J = 7$  Hz : 2H) ; 3,41 (s : 3H) ; 3,89 (s : 3H) ; 5,45 (mt : 1H) ; 6,03 (d,  $J = 4$  Hz : 1H) ; 7,07 (mt : 1H) ; de 7,20 à 7,35 (mt : 2H) ; 7,44 (dd,  $J = 9$  et 3 Hz : 1H) ; 7,95 (d,  $J = 9$  Hz : 1H) ; 8,20 (d,  $J = 3$  Hz : 1H) ; 8,66 (s : 1H).

$\alpha_D^{20} = -38,3^\circ \pm 0,9$  dans le DMSO à 0,5%

Condition HPLC : colonne Chiralcel OD, débit 1 cm<sup>3</sup>/min,  
condition d'élution  
de 0 à 16 min : heptane-isopropanol-éthanol-triéthylamine  
(88/6/6/0,1 en volumes)

5 Temps de rétention : 13,95 min

### **Stéréoisomère C**

Spectre de R.M.N. <sup>1</sup>H (300 MHz, (CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO d<sub>6</sub>, δ en ppm) : de  
10 1,30 à 1,55 (mt : 2H) ; de 1,55 à 1,90 (mt : 4H) ; 1,97 (mt :  
1H) ; 2,19 (mt : 1H) ; 2,37 (d très large, J = 10,5 Hz :  
1H) ; de 2,40 à 2,65 (mt : 3H) ; 2,68 (mt : 1H) ; 2,80 (mt :  
1H) ; 3,11 (t, J = 7 Hz : 2H) ; 3,55 (s : 3H) ; 3,90 (s :  
3H) ; 5,45 (mt : 1H) ; 6,03 (d, J = 3,5 Hz : 1H) ; 7,06 (mt :  
15 1H) ; de 7,20 à 7,35 (mt : 2H) ; 7,44 (dd, J = 9 et 3 Hz :  
1H) ; 7,96 (d, J = 9 Hz : 1H) ; 8,20 (d, J = 3 Hz : 1H) ;  
8,66 (s : 1H).

$\alpha_D^{20} = 26,6^\circ \pm 0,8$  dans le DMSO à 0,5%

Condition HPLC : colonne Chiralpak AD, débit 1 cm<sup>3</sup>/min,  
20 condition d'élution  
de 0 à 20 min : heptane-isopropanol-éthanol-triéthylamine  
(88/5/7/0,1 en volumes)

Temps de rétention : 13,01 min

### **25 Stéréoisomère D**

Spectre de R.M.N. <sup>1</sup>H (300 MHz, (CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO d<sub>6</sub>, δ en ppm) : de  
1,30 à 1,55 (mt : 2H) ; de 1,55 à 1,85 (mt : 4H) ; 1,97 (mt :  
1H) ; 2,18 (mt : 1H) ; 2,37 (d très large, J = 10,5 Hz :  
30 1H) ; de 2,40 à 2,65 (mt : 3H) ; 2,69 (mt : 1H) ; 2,79 (mt :  
1H) ; 3,11 (t, J = 7 Hz : 2H) ; 3,55 (s : 3H) ; 3,89 (s :  
3H) ; 5,45 (mt : 1H) ; 6,03 (d, J = 3,5 Hz : 1H) ; 7,06 (mt :  
1H) ; de 7,20 à 7,35 (mt : 2H) ; 7,44 (dd, J = 9 et 3 Hz :  
1H) ; 7,96 (d, J = 9 Hz : 1H) ; 8,21 (d, J = 3 Hz : 1H) ;  
35 8,66 (s : 1H).

$\alpha_D^{20} = -27,4^\circ \pm 0,8$  dans le DMSO à 0,5%

Condition HPLC : colonne Chiralpak AD, débit 1 cm<sup>3</sup>/min,  
condition d'élution  
de 0 à 20 min : heptane-isopropanol-éthanol-triéthylamine  
(88/5/7/0,1 en volumes)

5 Temps de rétention : 15,21 min

Chlorhydrate de (3RS, 4RS)-4-[3-(RS)-hydroxy-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-H-pipéridine-3-carboxylate de méthyle

10

A 5,08 g d'acide (3RS, 4RS)-4-[3-(R,S)-hydroxy-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-(tert-butyloxycarbonyl)-pipéridine-3-carboxylique dans 110 cm<sup>3</sup> de méthanol, on ajoute 3,1 cm<sup>3</sup> de chlorure de thionyle après avoir refroidit vers -25  
15 °C à l'aide d'un bain d'acétone et carboglace, goutte à goutte en 45 minutes, puis on laisse revenir à 20 °C pendant 16 heures. Le milieu réactionnel est ensuite évaporé sous pression réduite ( 45 °C ; 5 kPa). Le résidu est repris avec 100 cm<sup>3</sup> d'éther isopropylique et trituré jusqu'à obtenir une  
20 poudre fine. On concentre ensuite sous pression réduite ( 45 °C ; 5 kPa). Le produit obtenu est solubilisé dans 100 cm<sup>3</sup> de méthanol. On ajoute encore 3,4 cm<sup>3</sup> de chlorure de thionyle après avoir refroidi vers -20 °C. On laisse, à nouveau agiter pendant 16 heures puis on concentre à sec sous pression  
25 réduite ( 45°C ; 5 kPa). Le résidu est repris avec 60 cm<sup>3</sup> d'éther isopropylique , concentré à sec sous pression réduite ( 45°C ; 5 kPa). On obtient 4,75 g de (3RS, 4RS)-4-[3-(RS)-hydroxy-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-H-pipéridine-3-carboxylate de méthyle sous forme de  
30 chlorhydrate, solide beige.

Spectre de R.M.N. <sup>1</sup>H (300 MHz, (CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO d<sub>6</sub>, δ en ppm) : On observe un mélange de 2 diastéréoisomères dans les proportions 60/40.

de 1,05 à 2,20 (mt : 8H) ; de 2,80 à 3,35 (mt : 4H) ; 3,46 et  
35 3,65 (2 s : 3H en totalité) ; 3,92 et 3,93 (2 s : 3H en totalité) ; 5,48 (mt : 1H) ; 7,47 (dd, J = 9 et 3 Hz : 1H) ; 7,98 (d, J = 9 Hz : 1H) ; de 8,10 à 8,30 (mf : 1H) ; 8,23

(mt : 1H) ; 8,69 (s : 1H) ; de 9,00 à 9,35 (mf étalé : 1H en totalité).

IC: m/z 393 (M+H)<sup>+</sup>

5

Acide (3RS, 4RS)-4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-(tert-butyloxycarbonyl)-pipéridine-3-carboxylique.

- 10 A 5,55 g d'acide (3RS, 4RS)-4-[3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-(tert-butyloxycarbonyl)-pipéridine-3-carboxylique dans 450 cm<sup>3</sup> de diméthylsulfoxyde, on ajoute 100 cm<sup>3</sup> de ter-butanol puis on sature le milieu réactionnel en oxygène pendant 30 minutes. On ajoute ensuite en 40 minutes
- 15 une solution de 3,36 g de tert-butoxyde de potassium dans 40 cm<sup>3</sup> de ter-butanol. On laisse agiter pendant 2 heures en maintenant le débit d'oxygène puis on refroidit le milieu vers 0 °C pour ajouter 1,8 cm<sup>3</sup> d'acide acétique dans 30 cm<sup>3</sup> d'eau distillée. On ajoute ensuite sur le milieu réactionnel,
- 20 1000 cm<sup>3</sup> d'eau distillée et 1000 cm<sup>3</sup> d'acétate de méthyle. La phase organique est ensuite lavée avec 8 fois 250 cm<sup>3</sup> d'eau distillée puis avec 2 fois 100 cm<sup>3</sup> de chlorure de sodium. Les phases aqueuses réunies sont réextraites avec 500 cm<sup>3</sup> d'acétate d'éthyle. Les deux phases organiques sont réunies
- 25 puis séchées sur sulfate de magnésium pendant 1 heure. On filtre sur verre fritté puis on concentre sous pression réduite ( 2 kPa ; 45 °C). Le résidu est repris dans 250 cm<sup>3</sup> d'acétate d'éthyle et 100 cm<sup>3</sup> d'eau distillée. On lave la phase organique avec 3 fois 50 cm<sup>3</sup> d'eau distillée puis avec
- 30 50 cm<sup>3</sup> d'une solution aqueuse saturée en chlorure de sodium. On sèche sur sulfate de magnésium pendant 1 heure, on filtre sur verre fritté puis on évapore sous pression réduite ( 2 kPa ; 45 °C). On obtient 5,08 g d'acide (3RS, 4RS)-4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-
- 35 (tert-butyloxycarbonyl)-pipéridine-3-carboxylique.

Spectre de R.M.N. <sup>1</sup>H (300 MHz, (CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO d<sub>6</sub>, δ en ppm). On observe un mélange de diastéréoisomères

\* de 1,20 à 1,90 (mt : 6H) ; 1,38 (s large : 9H) ; de 2,00 à 2,20 (mt : 1H) ; 2,45 (mt : 1H) ; de 2,65 à 4,00 (mf étalé : 4H) ; 3,89 (s : 3H) ; 5,46 (mt : 1H) ; de 5,90 à 6,15 (mf étalé : 1H) ; 7,43 (dd, J = 9 et 3 Hz : 1H) ; 7,95 (d, J = 9 Hz : 1H) ; 8,20 (mt : 1H) ; 8,64 et 8,65 (2s : 1H en totalité) ; de 12,70 à 12,20 (mf étalé : 1H).

EI m/z=478 M<sup>+</sup>  
 m/z=405 [M - OtBu]<sup>+</sup>  
 10 m/z=377 [M - BOC]<sup>+</sup>  
 m/z=223 [C<sub>11</sub>H<sub>10</sub>O<sub>2</sub>NCl]<sup>+</sup>  
 m/z=194 [223 - CHO]<sup>+</sup>  
 m/z=57 [C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>]<sup>+</sup> pic de base

15 DCI m/z=479 MH<sup>+</sup>

Acide (3RS, 4RS)-4-[3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-(tert-butyloxycarbonyl)-pipéridine-3-carboxylique.

20

A 7,05 g de (3RS, 4RS)-4-[3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-(tert butyloxycarbonyl)-pipéridine-3-carboxylate de méthyle, dans 100 cm<sup>3</sup> de dioxane, on additionne 60 cm<sup>3</sup> d'une solution aqueuse d'hydroxyde de sodium 1N. Le milieu réactionnel est ensuite chauffé à 60°C pendant 2 heures puis concentré à sec sous pression réduite ( 45°C ; 5 kPa). Le résidu obtenu est repris avec 300 cm<sup>3</sup> d'éther diéthylique et 500 cm<sup>3</sup> d'eau distillée. La phase aqueuse est ensuite lavée avec 200 cm<sup>3</sup> d'éther diéthylique puis acidifiée avec 55 cm<sup>3</sup> d'une solution aqueuse d'acide chlorhydrique 1N. On réextrait ensuite avec 2 fois 250 cm<sup>3</sup> d'acétate d'éthyle. Les phases organiques réunies sont séchées sur sulfate de magnésium pendant 1 heure puis on filtre sur verre fritté et on évapore sous pression réduite ( 45°C ; 5 kPa). On obtient 5,5 g d'acide (3RS, 4RS)-4-[3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-(tert-butyloxycarbonyl)-pipéridine-3-carboxylique sous forme d'un solide blanc

Spectre de R.M.N.  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$  d6,  $\delta$  en ppm) : de 1,35 à 1,95 (mt : 7H) ; 1,39 (s : 9H) ; de 2,45 à 2,60 (mt : 1H) ; de 2,85 à 4,00 (mf étalé : 4H) ; 3,20 (t large,  $J = 6$  Hz : 2H) ; 3,97 (s large : 3H) ; 7,38 (d,  $J = 3$  Hz : 1H) ;  
 5 7,45 (dd,  $J = 9$  et 3 Hz : 1H) ; 7,96 (d,  $J = 9$  Hz : 1H) ; 8,67 (s : 1H) ; de 11,90 à 12,50 (mf très étalé : 1H).

IC: m/z 463  $(\text{M}+\text{H})^+$

10 (3RS, 4RS)-4-[3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-(tert butyloxycarbonyl)-pipéridine-3-carboxylate de méthyle

A 72 cm<sup>3</sup> d'une solution 0,5 M de 9-borabicyclo[3,3,1]nonane dans le tétrahydrofurane sous agitation et sous atmosphère  
 15 inerte et après avoir refroidi à 0 °C, on ajoute 5,85 g de (3RS, 4RS)-1-(tert-butyloxycarbonyl)-4-allyl-pipéridine-3-carboxylate de méthyle (isomère A), solubilisé dans 60 cm<sup>3</sup> de tétrahydrofurane. Le mélange est ensuite ramené à une température voisine de 20°C, tandis que l'agitation est  
 20 poursuivie pendant encore 4 heures. 6,03 g de 4-bromo-3-chloro-6-méthoxy quinoléine en solution dans 200 cm<sup>3</sup> de tétrahydrofurane sont ajoutés en 45 minutes, puis 440 mg de chlorure de palladium diphénylphosphinoferrocène et enfin 12.8 g de phosphate de potassium tribasique. Le mélange  
 25 réactionnel est chauffé pendant 15 heures au reflux puis filtré à chaud sur verre fritté. Le filtrat est repris dans 4 fois 20 cm<sup>3</sup> d'acétate d'éthyle et concentré à sec sous pression réduite (45 °C ; 5kPa). Le résidu est repris par 250 cm<sup>3</sup> d'acétate d'éthyle et 200 cm<sup>3</sup> d'eau. La phase organique  
 30 est décantée, lavée avec 3 fois 50 cm<sup>3</sup> d'eau distillée et avec 2 fois 100 cm<sup>3</sup> d'une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium, séchée sur sulfate de magnésium, filtrée, puis concentrée sous pression réduite (45 °C ; 5 kPa). Le résidu est purifié par chromatographie, sous une pression d'argon de  
 35 150 kPa, sur une colonne de gel de silice (granulométrie 20-45 $\mu$  ; diamètre 8 cm ; hauteur 35 cm), en éluant par un mélange de cyclohexane-acétate d'éthyle (73/27 en volumes) et en recueillant des fractions de 200 cm<sup>3</sup>. Les fractions 8 à 16

sont réunies, puis concentrées sous pression réduites ( 45 °C ; 5 kPa). On obtient 9,5 g de (3RS, 4RS)-4-[3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)-3-propyl]-1-(tert-butyloxycarbonyl )-pipéridine-3-carboxylate de méthyle sous forme d'une huile

5 incolore.

Spectre de R.M.N.  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$  d6,  $\delta$  en ppm) : de 1,30 à 1,90 (mt : 7H) ; 1,37 (s : 9H) ; 2,63 (mt : 1H) ; de 2,70 à 3,25 (mf : 2H) ; 3,18 (t large,  $J = 7,5$  Hz : 2H) ; 3,51 (s large : 3H) ; de 3,60 à 4,00 (mf : 2H) ; 3,97 (s :  
10 3H) ; 7,38 (d,  $J = 3$  Hz : 1H) ; 7,45 (dd,  $J = 9$  et 3 Hz : 1H) ; 7,96 (d,  $J = 9$  Hz : 1H) ; 8,67 (s : 1H).

IE:  $m/z$  476 ( $\text{M}^+$ ),  $m/z$  375, 207, 194, 170, 58 (pic de base)

15 La 4-bromo-3-chloro-6-méthoxy quinoléine est décrite dans la demande de brevet WO20024074.

Synthèses des 2 couples de stéréoisomères de 1-(tert-butyloxycarbonyl )-4-allyl-pipéridine-3-carboxylate de  
20 méthyle.

(3RS, 4RS)-1-(tert-butyloxycarbonyl)-4-allyl-pipéridine-3-carboxylate de méthyle (isomère A, racémique)

25 (3RS, 4SR)-1-(tert-butyloxycarbonyl)-4-allyl-pipéridine-3-carboxylate de méthyle (isomère B, racémique)

Une solution de 32,43 g de 1-(tert-butyloxycarbonyl)-4-allyl-4-(méthoxyoxalyloxy)-hydroxy-pipéridine-3-carboxylate de  
30 méthyle ( racémique A) dans 600  $\text{cm}^3$  de toluène sous atmosphère inerte est chauffée à une température de 110°. On ajoute ensuite rapidement 200 mg d'AIBN puis 35,06  $\text{cm}^3$  d'hydrure de tributylétain puis à nouveau 200 mg d'AIBN. Le milieu est maintenu à 110°C pendant 4 heures. Le mélange est ensuite  
35 refroidi à une température proche de 20°C pendant 12 heures, puis on ajoute 300  $\text{cm}^3$  d'eau distillée. La phase organique est relavée avec 3 fois 300  $\text{cm}^3$  d'eau distillée puis séchée sur sulfate de magnésium filtrée sur verre fritté et, concentrée

à sec sous pression réduite (45°C; 5kPa). Le résidu est purifié par chromatographie, sous une pression d'azote de 50 kPa, sur une colonne de gel de silice (granulométrie 0,06-0,2mm ; diamètre 12 cm ; hauteur 75 cm), en éluant par un  
 5 mélange de cyclohexane-acétate d'éthyle (80/20 en volumes) et en recueillant des fractions de 100 cm<sup>3</sup>. Les fractions 45 à 103 sont réunies, puis concentrées. On obtient 16,05 g d'un mélange d'isomères (A+B) de 1-(tert-butyloxycarbonyl)-4-allyl-pipéridine-3-carboxylate de méthyle sous forme d'une  
 10 huile jaune claire .

Spectre de R.M.N. <sup>1</sup>H (300 MHz, (CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO d<sub>6</sub>, δ en ppm) : 1,38 (s : 9H) ; 1,43 (mt : 1H) ; 1,75 (mt : 1H) ; 1,66 (mt : 1H) ; 2,06 (mt : 2H) ; 2,61 (q, J = 5,5 Hz : 1H) ; de 2,75 à 3,15  
 15 (mf étalé : 1H) ; 3,20 (dd, J = 13,5 et 5,5 Hz : 1H) ; 3,59 (s large : 3H) ; de 3,60 à 4,10 (mf étalé : 2H) ; 5,01 (mt : 2H) ; 5,75 (mt : 1H).

IC: m/z 284 (M+H)<sup>+</sup>

20

A partir du mélange d'isomères (A+B) obtenus précédemment, la séparation des 2 couples d'isomères s'effectue par HPLC.

La séparation de A (racémique) et B (racémique) est réalisée  
 25 sur une phase stationnaire Kromasil C8 à partir de 16,08 g du mélange A+B décrit précédemment, ( granulométrie 10 μm ; diamètre 80 mm ; masse de la phase stationnaire 1,25 kg), sous une pression de 600 kPa, la phase mobile est composée d'un mélange de acétone-eau distillée (60/40 en volumes)  
 30 ayant un débit de 126 cm<sup>3</sup> par minute et la longueur d'onde du détecteur UV est fixée à 215 nm. Les fractions contenant le premier isomère noté A ( racémique) sont réunies et évaporées sous pression réduite (2 kPa) à une température voisine de 40°C. On obtient 6,55 g de (3RS, 4RS)-1-(tert-  
 35 butyloxycarbonyl )-4-allyl-pipéridine-3-carboxylate de méthyle. Les fractions contenant le deuxième isomère noté B (racémique) sont réunies et évaporées sous pression réduite (2 kPa) à une température voisine de 40°C. On obtient 2,35 g

de (3RS, 4SR)-1-(tert-butyloxycarbonyl)-4-allyl-pipéridine-3-carboxylate de méthyle.

**Isomère A (racémique)**

5

Spectre de R.M.N.  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$  d6,  $\delta$  en ppm) : 1,38 (s : 9H) ; 1,43 (mt : 1H) ; 1,75 (mt : 1H) ; 1,66 (mt : 1H) ; 2,06 (mt : 2H) ; 2,61 (q,  $J = 5,5$  Hz : 1H) ; de 2,75 à 3,15 (mf étalé : 1H) ; 3,20 (dd,  $J = 13,5$  et  $5,5$  Hz : 1H) ; 3,59 (s large : 3H) ; de 3,60 à 4,10 (mf étalé : 2H) ; 5,01 (mt : 2H) ; 5,75 (mt : 1H).

10

IC: m/z 284  $(\text{M}+\text{H})^+$

15 Condition HPLC : colonne préparative, Kromasil C8, débit 1  $\text{cm}^3/\text{min}$ , condition d'élution de 0 à 16 min : acétonitrile-eau distillée ( 60/40)  
Temps de rétention : 13,18 min

20 **Isomère B** ( racémique)

Spectre de R.M.N.  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$  d6,  $\delta$  en ppm), à une température de 373K : 1,13 (mt : 1H) ; 1,43 (s : 9H) ; 1,73 (dq,  $J = 14$  et  $4$  Hz : 1H) ; 1,87 (mt : 1H) ; 1,97 (mt : 1H) ; 25 2,15 (mt : 1H) ; 2,21 (t dédoublé,  $J = 10$  et  $4$  Hz : 1H) ; 2,83 (ddd,  $J = 13,5 - 12$  et  $3$  Hz : 1H) ; 2,89 (dd,  $J = 13$  et  $11$  Hz : 1H) ; 3,67 (s : 3H) ; 3,89 (d mt,  $J = 13,5$  Hz : 1H) ; 4,02 (ddd,  $J = 13 - 4$  et  $2$  Hz : 1H) ; 5,04 (mt : 2H) ; 5,76 (mt : 1H).

30

IC: m/z 284  $(\text{M}+\text{H})^+$

Condition HPLC : colonne préparative, Kromasil C8, débit 1  $\text{cm}^3/\text{min}$ , condition d'élution de 0 à 16 min : acétonitrile-eau distillée ( 60/40)  
35 Temps de rétention : 11,37 min

1-(tert-butyloxycarbonyl)-4-allyl-4-(méthoxyoxalyloxy)-hydroxy-pipéridine-3-carboxylate de méthyle

On ajoute, sous atmosphère inerte, 45,5 g de diméthylaminopyridine à une solution de 36,8 g de 1-(tert-butyloxycarbonyl)-4-allyl-4-hydroxy-pipéridine-3-carboxylate de méthyle dans 400 cm<sup>3</sup> d'acétonitrile puis on additionne en 30 minutes 35,32 cm<sup>3</sup> de chlorure d'oxalyle. Après 20 heures d'agitation à une température proche de 20°C. Le milieu réactionnel est repris par 300 cm<sup>3</sup> d'acétate d'éthyle et 500 cm<sup>3</sup> d'une solution aqueuse saturée de bicarbonate de sodium. La phase organique est décantée, lavée avec 6 fois 300 cm<sup>3</sup> d'eau distillée puis avec 2 fois 300 cm<sup>3</sup> d'une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium. De même, la phase aqueuse est lavée avec 3 fois 300 cm<sup>3</sup> d'acétate de méthyle. Les phases organiques regroupées sont séchées sur sulfate de magnésium, filtrées sur verre fritté. Le résidu est purifié par chromatographie, sous une pression d'azote de 50 kPa, sur une colonne de gel de silice (granulométrie 40-60 µm ; diamètre 8 cm ; hauteur 60 cm), en éluant par un mélange de cyclohexane-acétate d'éthyle (70/30 en volumes) et en recueillant des fractions de 250 cm<sup>3</sup>. Les fractions 19 à 37 sont réunies, puis concentrées sous pression réduite. On obtient 23,31 g d'un mélange d'isomères (A+B) de 1-(tert-butyloxycarbonyl)-4-allyl-4-(méthoxyoxalyloxy)-hydroxy-pipéridine-3-carboxylate de méthyle sous forme d'une huile jaune claire.

Spectre de R.M.N. <sup>1</sup>H (300 MHz, (CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO d<sub>6</sub>, δ en ppm). On observe un mélange de diastéréoisomères dans les proportions 65/35.

\* 1,39 et 1,42 (2 s : 9H en totalité) ; 1,85 - 2,17 et 2,32 (3 mts : 2H en totalité) ; 2,65 (dd, J = 15 et 7,5 Hz : 0,35 H) ; de 2,75 à 2,95 (mt : 1H) ; 3,01 (mt : 0,65H) ; 3,05 (dd, J = 15 et 7,5 Hz : 0,65 H) ; 3,17 (mt : 0,35 H) ; de 3,25 à 3,75 (mf : 4H) ; 3,61 (s large : 3H) ; 3,81 et 3,82 (2 s : 3H en totalité) ; de 5,00 à 5,25 (mt : 2H) ; 5,78 (mt : 1H).

A partir du mélange d'isomères A+B obtenus précédemment, la séparation des deux couples d'isomères s'effectue par HPLC sur une phase stationnaire Kromasil C8 à partir de 196,59 g du mélange A+B décrit précédemment, (colonne préparative; 5 granulométrie 10  $\mu$ m ; diamètre 80 mm ; masse de la phase stationnaire 1,2 kg), sous une pression de 600 kPa, la phase mobile est composée d'un mélange de acétone-eau distillée-méthanol (60/30/10 en volumes) ayant un débit de 126 cm<sup>3</sup> par minute et la longueur d'onde du détecteur UV est fixée à 215 10 nm. Les fractions contenant le premier isomère A (racémique) sont réunies et évaporée sous pression réduite (2 kPa) à une température voisine de 40°C , on obtient 32,43g d'isomère A sous forme d'une huile. Les fractions contenant le deuxième isomère noté B (racémique) sont réunies et évaporées sous 15 pression réduite (2 kPa) à une température voisine de 40°C , on obtient 35,25 g d'isomère B sous forme d'une huile.

#### Isomère A (racémique)

20 Spectre de R.M.N. <sup>1</sup>H (300 MHz, (CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO d6,  $\delta$  en ppm) : 1,41 (s : 9H) ; 1,86 (mt : 1H) ; 2,33 (mt : 1H) ; 2,87 (dd large, J = 14,5 et 7,5 Hz : 1H) ; de 2,95 à 3,10 (mt : 2H) ; de 3,25 à 3,75 (mf étalé : 4H) ; 3,62 (s large : 3H) ; 3,81 (s : 3H) ; de 5,10 à 5,25 (mt : 2H) ; 5,80 (mt : 1H).

25

IC: m/z 386 (M+H)<sup>+</sup>, m/z 403 (M+NH<sub>4</sub>)<sup>+</sup>

Condition HPLC : colonne préparative, Kromasil C8, débit 1 cm<sup>3</sup>/min, condition d'élution

30 de 0 à 10 min : acétonitrile-eau distillée ( 60/40)

Temps de rétention : 7,39 min

#### Isomère B (racémique)

35 Spectre de R.M.N. <sup>1</sup>H (300 MHz, (CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO d6,  $\delta$  en ppm) : 1,39 (s : 9H) ; 2,18 (mt : 2H) ; 2,66 (dd, J = 15 et 7,5 Hz : 1H) ; 2,83 (dd, J = 15 et 7 Hz : 1H) ; de 2,85 à 3,10 (mt : 1H) ; 3,18 (mt : 1H) ; de 3,30 à 3,55 (mf : 1H) ; 3,66

(s très large : 3H) ; de 3,75 à 3,95 (mf : 1H) ; 3,83 (s : 3H) ; 4,00 (d très large,  $J = 13,5$  Hz : 1H) ; 5,07 (dd,  $J = 18$  et  $1,5$  Hz : 1H) ; 5,15 (dd,  $J = 10,5$  et  $1,5$  Hz : 1H) ; 5,75 (mt : 1H).

5

IC:  $m/z$  386  $(M+H)^+$  (pic de base),  $m/z$  403  $(M+NH_4)^+$

Condition HPLC : colonne préparative, Kromasil C8, débit 1  $cm^3/min$ , condition d'élution

10 de 0 à 10 min : acétonitrile-eau distillée ( 60/40)

Temps de rétention : 7,98 min

### Exemple 2

15

**Synthèse des 4 stéréoisomères de l'acide (3RS,4RS)-4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)-propyl]-1-[2-(2-thiénylsulfanyl)éthyl]-pipéridine 3-carboxylique**

20 Acide (3R,4R)-4-[-(3R)-hydroxy-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)-propyl]-1-[2-(2-thiénylsulfanyl)éthyl]-pipéridine 3-carboxylique

25 Acide (3R,4R)-4-[-(3S)-hydroxy-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)-propyl]-1-[2-(2-thiénylsulfanyl)éthyl]-pipéridine 3-carboxylique

30 Acide (3S,4S)-4-[-(3R)-hydroxy-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)-propyl]-1-[2-(2-thiénylsulfanyl)éthyl]-pipéridine 3-carboxylique

35 Acide (3S,4S)-4-[-(3S)-hydroxy-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)-propyl]-1-[2-(2-thiénylsulfanyl)éthyl]-pipéridine 3-carboxylique

Les quatre stéréoisomères sont nommés ci-après A, B, C, et D. Leurs stéréochimies absolues ne sont pas connues.

Séréoisomère A

A 480 mg de 4-[3-hydroxy-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)-propyl]-1-[2-(2-thiénylsulfanyl)éthyl]-pipéridine 3-carboxylate de méthyle (ester isomère A) solubilisé dans 10 cm<sup>3</sup> de dioxane, on ajoute 2,7 cm<sup>3</sup> d'une solution aqueuse d'hydroxyde de sodium 1N. Le milieu réactionnel est ensuite chauffé à 70°C pendant 5h30. On laisse ensuite revenir la température à 19°C pendant 12 heures. On évapore sous pression réduite ( 20 kPa ; 45°C) . On reprend le résidu dans 25 cm<sup>3</sup> d'eau distillée puis on extrait avec 25 cm<sup>3</sup> de d'ether diéthylique. La phase aqueuse est acidifiée avec 2,6 cm<sup>3</sup> d'une solution aqueuse d'acide chlorhydrique 1N ( pH=6) puis on extrait cette phase avec 3 fois 70 cm<sup>3</sup> d'acétate d'éthyle. La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium, filtrée sur verre fritté puis évaporée sous pression réduite ( 20 kPa ; 45 °C). Après avoir séché sous vide ( 50 kPa) pendant 4 heures, on obtient 360 mg d'acide 4-[3-hydroxy-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)-propyl]-1-[2-(2-thiénylsulfanyl)éthyl]-pipéridine 3-carboxylique sous forme d'un solide jaune pâle ( isomère A).

Spectre de R.M.N. <sup>1</sup>H (300 MHz, (CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO d<sub>6</sub>, δ en ppm) : 1,34 (mt : 1H) ; de 1,45 à 1,90 (mt : 5H) ; de 2,00 à 2,15 (mt : 1H) ; de 2,15 à 2,35 (mt : 1H) ; 2,40 (d très large, J = 10,5 Hz : 1H) ; de 2,45 à 2,60 (mt : 1H) ; 2,58 (t, J = 7,5 Hz : 2H) ; de 2,60 à 2,95 (mf : 2H) ; 2,96 (mt : 2H) ; 3,89 (s : 3H) ; 5,47 (mt : 1H) ; 6,09 (mf : 1H) ; 7,07 (dd, J = 5,5 et 3,5 Hz : 1H) ; 7,21 (dd, J = 3,5 et 1 Hz : 1H) ; 7,44 (dd, J = 9 et 3 Hz : 1H) ; 7,64 (dd, J = 5,5 et 1 Hz : 1H) ; 7,96 (d, J = 9 Hz : 1H) ; 8,20 (d, J = 3 Hz : 1H) ; 8,65 (s : 1H).

$\alpha_D^{20} = 28,2^\circ \pm 0,9$  dans le méthanol à 0,5%

Séréoisomère B

5

A 478 mg de 4-[3-hydroxy-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)-propyl]-1-[2-(2-thiénylsulfanyl)éthyl]-pipéridine 3-carboxylate de méthyle (ester isomère B) solubilisé dans 10 cm<sup>3</sup> de dioxane, on ajoute 2.7 cm<sup>3</sup> d'une solution aqueuse d'hydroxyde de sodium 1N. Le milieu réactionnel est ensuite chauffé à 70°C pendant 5h30. On laisse ensuite revenir la température à 19°C pendant 12 heures. On évapore sous pression réduite ( 20 kPa ; 45°C) . On reprend le résidu dans 25 cm<sup>3</sup> d'eau distillée puis on extrait avec 25 cm<sup>3</sup> de d'éther diéthylique. La phase aqueuse est acidifiée avec 2.6 cm<sup>3</sup> d'une solution aqueuse d'acide chlorhydrique 1N ( pH=6) puis on extrait cette phase avec 3 fois 70 cm<sup>3</sup> d'acétate d'éthyle. La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium, filtrée sur verre fritté puis évaporée sous pression réduite ( 20 kPa ; 45 °C). Après avoir séché sous vide ( 50 kPa), on reprend le résidu avec 25 cm<sup>3</sup> d'acétone puis on concentre à nouveau sous pression réduite ( 20 kPa ; 45 °C). On sèche sous pression réduite ( 50 kPa ; 20 °C) pendant 4 heures et on obtient 350 mg d'acide 4-[3-hydroxy-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)-propyl]-1-[2-(2-thiénylsulfanyl)éthyl]-pipéridine 3-carboxylique sous forme d'un solide jaune pâle ( isomère B) .

Spectre de R.M.N. <sup>1</sup>H (300 MHz, (CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO d<sub>6</sub>, δ en ppm) : 1,32 (mt : 1H) ; de 1,45 à 1,90 (mt : 5H) ; de 2,00 à 2,15 (mt : 1H) ; de 2,15 à 2,35 (mt : 1H) ; 2,37 (d très large, J = 10,5 Hz : 1H) ; de 2,45 à 2,60 (mt : 1H) ; 2,59 (t, J = 7,5 Hz : 2H) ; de 2,65 à 3,00 (mt : 2H) ; 2,96 (mt : 2H) ; 3,90 (s : 3H) ; 5,46 (mt : 1H) ; 6,05 (mf : 1H) ; 7,07 (dd, J = 5,5 et 3,5 Hz : 1H) ; 7,21 (dd, J = 3,5 et 1 Hz : 1H) ; 7,43 (dd, J = 9 et 3 Hz : 1H) ; 7,64 (dd, J = 5,5 et 1 Hz : 1H) ; 7,95 (d, J = 9 Hz : 1H) ; 8,20 (d, J = 3 Hz : 1H) ; 8,65 (s : 1H) ; de 12,80 à 13,40 (mf étalé : 1H) .

$\alpha_D^{20} = -25,2^\circ \pm 1,5$  dans le méthanol à 0,5%

Séréoisomère C

A 300 mg de 4-[3-hydroxy-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)-  
 5 propyl]-1-[2-(2-thiénylsulfanyl)éthyl]-pipéridine 3-  
 carboxylate de méthyle (ester isomère C) solubilisé dans 10  
 cm<sup>3</sup> de dioxane, on ajoute 1,7 cm<sup>3</sup> d'une solution aqueuse  
 d'hydroxyde de sodium 1N. Le milieu réactionnel est ensuite  
 chauffé à 70°C pendant 5h30. On laisse revenir la température  
 10 à 19°C pendant 12 heures puis on chauffe à nouveau à 70 °C  
 pendant 2 heures. On évapore ensuite sous pression réduite ( 20 kPa ; 45°C). On reprend le résidu dans 25 cm<sup>3</sup> d'eau  
 distillée puis on extrait avec 25 cm<sup>3</sup> de d'éther diéthylique.  
 La phase aqueuse est acidifiée avec 1,6 cm<sup>3</sup> d'une solution  
 15 aqueuse d'acide chlorhydrique 1N ( pH=6) puis on extrait  
 cette phase avec 3 fois 70 cm<sup>3</sup> d'acétate d'éthyle . La phase  
 organique est séchée sur sulfate de magnésium, filtrée sur  
 verre fritté puis évaporée sous pression réduite ( 20 kPa ;  
 45 °C). Après avoir séché sous vide ( 50 kPa), on reprend le  
 20 résidu avec 20 cm<sup>3</sup> d'acétone puis on concentre à nouveau sous  
 pression réduite ( 20 kPa ; 45 °C). On sèche sous pression  
 réduite ( 50 kPa ; 20 °C) pendant 12 heures et on obtient 250  
 mg d'acide 4-[3-hydroxy-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)-  
 propyl]-1-[2-(2-thiénylsulfanyl)éthyl]-pipéridine 3-  
 25 carboxylique sous forme d'un solide jaune pâle ( isomèreC).

Spectre de R.M.N. <sup>1</sup>H (300 MHz, (CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO d<sub>6</sub>, δ en ppm) : 1,30  
 (mt : 1H) ; de 1,45 à 1,85 (mt : 5H) ; 2,19 (mt : 2H) ; 2,37  
 (d très large, J = 11 Hz : 1H) ; de 2,45 à 2,80 (mt : 2H) ;  
 30 2,58 (t, J = 7,5 Hz : 2H) ; de 2,80 à 3,10 (mf : 1H) ; 2,96  
 (mt : 2H) ; 3,91 (s : 3H) ; 5,45 (mt : 1H) ; 6,11 (mf étalé :  
 1H) ; 7,07 (dd, J = 5,5 et 3,5 Hz : 1H) ; 7,22 (dd, J = 3,5  
 et 1 Hz : 1H) ; 7,43 (dd, J = 9 et 3 Hz : 1H) ; 7,65 (dd, J =  
 5,5 et 1 Hz : 1H) ; 7,95 (d, J = 9 Hz : 1H) ; 8,24 (d, J = 3  
 35 Hz : 1H) ; 8,65 (s : 1H).

$\alpha_D^{20} = 88,1^\circ \pm 1,5$  dans le méthanol à 0,5%

Stéréoisomère D

A 325 mg de 4-[3-hydroxy-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)-propyl]-1-[2-(2-thiénylsulfanyl)éthyl]-pipéridine 3-carboxylate de méthyle (ester isomère D) solubilisé dans 10 cm<sup>3</sup> de dioxane, on ajoute 1.8 cm<sup>3</sup> d'une solution aqueuse d'hydroxyde de sodium 1N. Le milieu réactionnel est ensuite chauffé à 70°C pendant 5h30. On laisse revenir la température à 19°C pendant 12 heures puis on chauffe à nouveau à 70 °C pendant 2 heures. On évapore ensuite sous pression réduite ( 20 kPa ; 45°C) . On reprend le résidu dans 25 cm<sup>3</sup> d'eau distillée puis on extrait avec 25 cm<sup>3</sup> de d'éther diéthylique. La phase aqueuse est acidifiée avec 1.6 cm<sup>3</sup> d'une solution aqueuse d'acide chlorhydrique 1N ( pH=6) puis on extrait cette phase avec 3 fois 70 cm<sup>3</sup> d'acétate d'éthyle . La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium, filtrée sur verre fritté puis évaporée sous pression réduite ( 20 kPa ; 45 °C). Après avoir séché sous vide ( 50 kPa), on reprend le résidu avec 20 cm<sup>3</sup> d'acétone puis on concentre à nouveau sous pression réduite ( 20 kPa ; 45 °C). On sèche sous pression réduite ( 50 kPa ; 20 °C) pendant 12 heures et on obtient 260 mg d'acide 4-[3-hydroxy-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)-propyl]-1-[2-(2-thiénylsulfanyl)éthyl]-pipéridine 3-carboxylique sous forme d'un solide jaune pâle ( isomère D).

25 Spectre de R.M.N. <sup>1</sup>H (300 MHz, (CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO d<sub>6</sub>, δ en ppm) : 1,30 (mt : 1H) ; de 1,40 à 1,85 (mt : 5H) ; 2,19 (mt : 2H) ; 2,37 (d très large, J = 10,5 Hz : 1H) ; 2,58 (t, J = 7,5 Hz : 2H) ; de 2,60 à 2,75 (mt : 1H) ; de 2,80 à 3,05 (mt : 1H) ; 30 2,96 (mt : 2H) ; 3,90 (s : 3H) ; 5,45 (mt : 1H) ; 6,09 (mt : 1H) ; 7,07 (dd, J = 5,5 et 3,5 Hz : 1H) ; 7,22 (dd, J = 3,5 et 1 Hz : 1H) ; 7,43 (dd, J = 9 et 3 Hz : 1H) ; 7,64 (dd, J = 5,5 et 1 Hz : 1H) ; 7,95 (d, J = 9 Hz : 1H) ; 8,23 (d, J = 3 Hz : 1H) ; 8,65 (s : 1H) .

35

$\alpha_D^{20} = -88,1^\circ + /- 1,5$  dans le méthanol à 0 ,5%

Synthèse des 4 stéréoisomères du (3RS,4RS)-4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)-propyl]-1-[2-(2-thiénylsulfanyl)éthyl]-pipéridine 3-carboxylate de méthyle

5 (3R,4R)-4-[(3R)-hydroxy-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)-propyl]-1-[2-(2-thiénylsulfanyl)éthyl]-pipéridine 3-carboxylate de méthyle

(3R,4R)-4-[(3S)-hydroxy-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)-propyl]-1-[2-(2-thiénylsulfanyl)éthyl]-pipéridine 3-carboxylate de méthyle  
10

(3S,4S)-4-[(3R)-hydroxy-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)-propyl]-1-[2-(2-thiénylsulfanyl)éthyl]-pipéridine 3-carboxylate de méthyle  
15

(3S,4S)-4-[(3S)-hydroxy-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)-propyl]-1-[2-(2-thiénylsulfanyl)éthyl]-pipéridine 3-carboxylate de méthyle  
20

Les quatre stéréoisomères sont nommés ci-après A, B, C, et D. Leurs stéréochimies absolues ne sont pas connues.

A 2,5 g de chlorhydrate de (3RS, 4RS)-4-[-3-(R,S)-hydroxy-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-H-pipéridine-3-carboxylate de méthyle solubilisé dans 110 cm<sup>3</sup> d'acétonitrile, on ajoute 1,5 cm<sup>3</sup> de triéthylamine, 2,15 g de carbonate de potassium et 0,85 g d'iodure de potassium. Toujours à 20°C, on ajoute 1,15 g de 2-(bromoéthylsulfanyl)-thiophène. Le milieu réactionnel est ensuite porté à 60 °C pendant 16 heures. On laisse ensuite revenir le milieu à 20 °C puis on l'évapore sous pression réduite (45 °C ; 5 kPa). Le résidu est repris avec 200 cm<sup>3</sup> d'acétate d'éthyle et 100 cm<sup>3</sup> d'eau distillée. La phase organique est relavée avec 2 fois 100 cm<sup>3</sup> d'une solution aqueuse saturée en chlorure de sodium, séchée sur sulfate de magnésium pendant 1 heure, filtrée sur verre frittée puis évaporée sous pression réduite ( 45 °C ; 5 kPa). Le résidu est purifié par chromatographie, sous une pression  
25  
30  
35

d'azote de 50 kPa, sur une colonne de gel de silice (granulométrie 0,065-0,2  $\mu$  ; diamètre 2,5 cm ; hauteur 35 cm), en éluant par un mélange de cyclohexane-acétate d'éthyle (60/40 en volumes) et en recueillant des fractions de 50 cm<sup>3</sup>.  
 5 Les fractions 6 à 9 sont réunies, puis concentrées sous pression réduites (45 °C ; 5 kPa). On obtient 1,95 g de (3RS,4RS)-4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)-propyl]-1-[2-(2-thiénylsulfanyl)éthyl]-pipéridine 3-carboxylate de méthyle ( mélange des isomères A, B, C, D)  
 10 sous forme d'une huile incolore.

Le 2-(bromoéthylsulfanyl)-thiophène peut être préparé selon le brevet W0200125227.

15 Spectre de R.M.N. <sup>1</sup>H (300 MHz, (CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO d<sub>6</sub>,  $\delta$  en ppm). On observe un mélange de 2 diastéréoisomères dans les proportions 60/40.  
 \* de 1,10 à 1,85 (mt : 7H) ; de 1,85 à 2,85 (mt : 7H) ; 2,89 (t large, J = 7,5 Hz : 2H) ; 3,42 et 3,56 (2 s : 3H en  
 20 totalité) ; 3,89 et 3,90 (2 s : 3H en totalité) ; 5,45 (mt : 1H) ; 6,01 (s large : 1H) ; 7,05 (dd, J = 5,5 et 3,5 Hz : 1H) ; 7,18 (dd, J = 3,5 et 1,5 Hz : 1H) ; 7,44 (dd, J = 9 et 3 Hz : 1H) ; 7,61 (dd, J = 5,5 et 1,5 Hz : 1H) ; 7,95 (d, J = 9 Hz : 1H) ; 8,19 (mt : 1H) ; 8,65 et 8,66 (2 s : 1H en  
 25 totalité).

IE: m/z 534 (M<sup>+</sup>), m/z 504 (pic de base)

A partir du mélange de stéréoisomères A,B,C,D obtenu  
 30 précédemment, la séparation de chaque stéréoisomère s'effectue par HPLC.

La séparation des 2 couples de stéréoisomères (A+B) et (C+D), est réalisée sur une phase stationnaire Symmetry C18 à partir  
 35 de 1,95 g du mélange A,B,C,D décrit précédemment, ( granulométrie 7  $\mu$ m ; diamètre 60 mm ; masse de la phase stationnaire 700 g), sous une pression de 500 kPa, la phase mobile est composée d'un mélange de méthanol-solution tampon

aqueuse (pH=4.9)-acétonitrile (10/55/35 en volumes) ayant un débit de 120 cm<sup>3</sup> par minute et la longueur d'onde du détecteur UV est fixée à 280 nm. Les fractions contenant la première paire d'énantiomères notée (A+B) sont réunies et évaporées  
5 sous pression réduite (2 kPa) à une température voisine de 40°C . Le résidu obtenu est repris dans de l'eau puis extrait avec 2 fois du dichlorométhane. La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium, filtrée puis évaporée sous pression réduite ( 2 kPa ; 45 °C). On obtient 640 mg de 4-  
10 [3-hydroxy-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)-propyl]-1-[2-(2-thiénylsulfanyl)éthyl]-pipéridine 3-carboxylate de méthyle (mélange A+B).

Les fractions contenant la deuxième paire d'énantiomères  
15 notée (C+D) sont réunies et évaporées sous pression réduite (2 kPa) à une température voisine de 40°C. Le résidu obtenu est repris dans de l'eau puis extrait avec 2 fois du dichlorométhane. La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium, filtrée puis évaporée sous pression réduite ( 2  
20 kPa ; 45 °C). On obtient 620 mg de 4-[3-hydroxy-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)-propyl]-1-[2-(2-thiénylsulfanyl)éthyl]-pipéridine 3-carboxylate de méthyle (mélange C+D).

25 Ensuite les produits du couple d'énantiomères (A,B) sont séparés sur une colonne chiracel OJ (granulométrie 20 µm ; diamètre 35 mm ; masse de la phase stationnaire 700 g) sous une pression de 1510 kPa, la phase mobile est composée d'un mélange de heptane-éthanol-triéthylamine (90/10/0.1 en  
30 volumes) ayant un débit de 120 cm<sup>3</sup> par minute et la longueur d'onde du détecteur UV est fixée à 254 nm. Les fractions contenant chaque produit sont isolées puis concentrées sous une pression réduite (2 kPa) à une température voisine de 40°C ; on obtient 0,48 g du stéréoisomère A et 0,478 g du  
35 stéréoisomère B.

De même, les produits du couple d'énantiomères (C,D) sont séparés sur une colonne chiracel OD (granulométrie 20 µm ;

diamètre 80 mm ; masse de la phase stationnaire 1250 g) sous une pression de 1510 kPa, la phase mobile est composée d'un mélange de heptane-isopropanol-méthanol-triéthylamine (93/4/3/0.1 en volumes) ayant un débit de 150 cm<sup>3</sup> par minute et la longueur d'onde du détecteur UV est fixée à 265 nm. Les fractions contenant chaque produit sont isolées puis concentrées sous une pression réduite (2 kPa) à une température voisine de 40°C ; on obtient 0,30 g du stéréoisomère C sous forme d'un solide blanchâtre , et 0,325 g du stéréoisomère D sous forme d'un solide blanchâtre.

#### Stéréoisomère A

Spectre de R.M.N. <sup>1</sup>H (400 MHz, (CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO d<sub>6</sub>, δ en ppm) : 1,30 (mt : 1H) ; 1,53 (mt : 1H) ; de 1,65 à 1,85 (mt : 4H) ; 2,10 (mt : 1H) ; 2,22 (mt : 1H) ; 2,39 (dd, J = 12 et 4 Hz : 1H) ; de 2,45 à 2,60 (mt : 3H) ; 2,64 (mt : 1H) ; 2,73 (dd, J = 12 et 6,5 Hz : 1H) ; 2,91 (t, J = 7 Hz : 2H) ; 3,45 (s : 3H) ; 3,92 (s : 3H) ; 5,49 (mt : 1H) ; 5,79 (mf : 1H) ; 7,04 (dd, J = 5,5 et 3,5 Hz : 1H) ; 7,16 (dd, J = 3,5 et 1 Hz : 1H) ; 7,43 (dd, J = 9 et 3 Hz : 1H) ; 7,56 (dd, J = 5,5 et 1 Hz : 1H) ; 7,96 (d, J = 9 Hz : 1H) ; 8,21 (d, J = 3 Hz : 1H) ; 8,63 (s : 1H).

$\alpha_D^{20} = -28,8^\circ \pm 0,7$  dans le dichlorométhane à 0,5%

Condition HPLC : colonne Chiralcel OJ, débit 1 cm<sup>3</sup>/min, condition d'élution de 0 à 35 min : éthanol-heptane-triéthylamine (10/90/0.1 en volumes)

Temps de rétention : 18,54 min

#### Stéréoisomère B

Spectre de R.M.N. <sup>1</sup>H (300 MHz, (CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO d<sub>6</sub>, δ en ppm) : de 1,05 à 1,35 (mt : 1H) ; 1,51 (mt : 1H) ; 1,72 (mt : 4H) ; de 2,00 à 2,25 (mt : 2H) ; 2,32 (d large, J = 11 Hz : 1H) ; de 2,40 à 2,55 (mt : 3H) ; 2,64 (mt : 1H) ; 2,73 (mt : 1H) ; 2,89 (t, J = 7,5 Hz : 2H) ; 3,41 (s : 3H) ; 3,88 (s : 3H) ; 5,45 (mt : 1H) ; 6,03 (d, J = 3,5 Hz : 1H) ; 7,05 (dd,

$J = 5,5$  et  $3,5$  Hz : 1H) ; 7,18 (dd,  $J = 3,5$  et 1 Hz : 1H) ; 7,44 (dd,  $J = 9$  et 3 Hz : 1H) ; 7,62 (dd,  $J = 5,5$  et 1 Hz : 1H) ; 7,96 (d,  $J = 9$  Hz : 1H) ; 8,19 (d,  $J = 3$  Hz : 1H) ; 8,65 (s : 1H).

5  $\alpha_D^{20} = -31,7^\circ \pm 0,8$  dans le dichlorométhane à 0.5%

Condition HPLC : colonne Chiralcel OJ, débit  $1 \text{ cm}^3/\text{min}$ ,  
condition d'élution

de 0 à 35 min : éthanol-heptane-triéthylamine (10/90/0.1 en volumes)

10 Temps de rétention : 24,31 min

#### Stereoisomère C

Spectre de R.M.N.  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$  d6,  $\delta$  en ppm) : 1,43  
15 (mt : 2H) ; de 1,55 à 1,85 (mt : 4H) ; 1,96 (mt : 1H) ; 2,13  
(mt : 1H) ; 2,32 (d très large,  $J = 11$  Hz : 1H) ; de 2,35 à  
2,60 (mt : 3H) ; 2,67 (mt : 1H) ; 2,76 (mt : 1H) ; 2,88 (t,  $J$   
= 7,5 Hz : 2H) ; 3,56 (s : 3H) ; 3,89 (s : 3H) ; 5,45 (mt :  
1H) ; 6,02 (d,  $J = 3,5$  Hz : 1H) ; 7,05 (dd,  $J = 5,5$  et  
20 3,5 Hz : 1H) ; 7,17 (dd,  $J = 3,5$  et 1 Hz : 1H) ; 7,44 (dd,  $J$   
= 9 et 3 Hz : 1H) ; 7,61 (dd,  $J = 5,5$  et 1 Hz : 1H) ; 7,95  
(d,  $J = 9$  Hz : 1H) ; 8,19 (d,  $J = 3$  Hz : 1H) ; 8,66 (s : 1H).

$\alpha_D^{20} = 27,8^\circ \pm 0,8$  dans le DMSO à 0,5%

25 Condition HPLC : colonne Chiralcel OD, débit  $1 \text{ cm}^3/\text{min}$ ,  
condition d'élution

de 0 à 35 min : heptane-isopropanol-éthanol-triéthylamine  
(93/4/3/0.1 en volumes)

Temps de rétention : 16,19 min

30

#### Stereoisomère D

Spectre de R.M.N.  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$  d6,  $\delta$  en ppm) : 1,44  
(mt : 2H) ; de 1,55 à 1,85 (mt : 4H) ; 1,97 (mt : 1H) ; 2,14  
35 (mt : 1H) ; 2,32 (d très large,  $J = 11$  Hz : 1H) ; de 2,35 à  
2,60 (mt : 3H) ; 2,67 (mt : 1H) ; 2,76 (mt : 1H) ; 2,88 (t,  $J$   
= 7,5 Hz : 2H) ; 3,56 (s : 3H) ; 3,89 (s : 3H) ; 5,44 (mt :  
1H) ; 6,03 (d,  $J = 4$  Hz : 1H) ; 7,06 (dd,  $J = 5,5$  et 3,5 Hz :

1H) ; 7,18 (dd, J = 3,5 et 1 Hz : 1H) ; 7,44 (dd, J = 9 et 3 Hz : 1H) ; 7,62 (dd, J = 5,5 et 1 Hz : 1H) ; 7,95 (d, J = 9 Hz : 1H) ; 8,20 (d, J = 3 Hz : 1H) ; 8,66 (s : 1H).

5  $\alpha_p^{20} = -30,0^\circ \pm 0,8$  dans le DMSO à 0,5%

Condition HPLC : colonne Chiralcel OD, débit 1 cm<sup>3</sup>/min,  
condition d'élution

de 0 à 35 min : heptane-isopropanol-éthanol-triéthylamine  
(93/4/3/0.1 en volumes)

10 Temps de rétention : 19,41 min

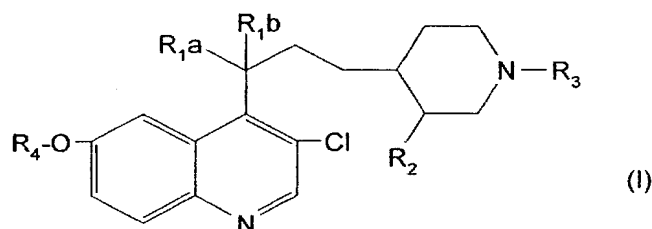
15

20

25

REVENDECATIONS

1) Un dérivé de quinolyl propyl pipéridine, caractérisé  
5 en ce qu'il répond à la formule générale



dans laquelle :

$R_{1a}$  est un atome d'hydrogène ou d'halogène ou un radical  
10 hydroxy, amino, alcoylamino, dialcoylamino, hydroxyamino,  
alcoyloxyamino ou alcoyl alcoyloxy amino et  $R_{1b}$  est un atome  
d'hydrogène, ou  $R_{1a}$  et  $R_{1b}$  forment un groupement oxo,

$R_2$  représente un radical carboxy, carboxyméthyle ou  
hydroxyméthyle,

15  $R_3$  représente un radical alcoyle (1 à 6 atomes de carbone)  
substitué par un radical phénylthio pouvant lui même porter 1  
à 4 substituants choisis dans le groupe constitué par  
halogène, hydroxy, alcoyle, alcoyloxy, trifluorométhyle,  
trifluorométhoxy, carboxy, alcoyloxy-carbonyle, cyano et  
20 amino, par un radical cycloalcoylthio dont la partie cyclique  
contient 3 à 7 chaînons pouvant lui-même porter 1 ou  
plusieurs substituants choisis parmi halogène et  
trifluorométhyle, ou par un radical hétéroarylthio de 5 à 6  
chaînons comprenant 1 à 4 hétéroatomes choisis parmi l'azote,  
25 l'oxygène et le soufre, pouvant lui-même porter un ou  
plusieurs substituants choisis dans le groupe constitué par  
halogène, hydroxy, alcoyle, alcoyloxy, trifluorométhyle,  
trifluorométhoxy, carboxy, alcoyloxy-carbonyle, cyano et amino  
ou  $R_3$  représente un radical propargyle substitué par un  
30 radical phényle pouvant lui même porter 1 à 4 substituants  
choisis dans le groupe constitué par halogène, hydroxy,

alcoyle, alcoyloxy, trifluorométhyle, trifluorométhoxy, carboxy, alcoyloxy-carbonyl, cyano et amino, ou substitué par un radical cycloalcoyle contenant 3 à 7 chaînons, pouvant lui-même porter 1 ou plusieurs substituants choisis parmi

5 halogène et trifluorométhyle, ou substitué par un radical hétéroaryle de 5 à 6 chaînons comprenant 1 à 4 hétéroatomes choisis parmi l'azote, l'oxygène et le soufre et pouvant lui-même porter un ou plusieurs substituants choisis dans le groupe constitué par halogène, hydroxy, alcoyle, alcoyloxy,

10 trifluorométhyle, trifluorométhoxy, carboxy, alcoyloxy-carbonyl, cyano et amino, et

$R_4$  représente un radical alcoyle contenant 1 à 6 atomes de carbone, alcényle- $\text{CH}_2$ - ou alcynyle- $\text{CH}_2$ - dont les parties alcényle ou alcynyle contiennent 2 à 6 atomes de carbone,

15 cycloalcoyle ou cycloalcoyl alcoyle dont la partie cycloalcoyle contient 3 à 8 atomes de carbone,

sous ses différentes formes isomères, énantiomères et diastéréoisomères, séparées ou en mélanges, ainsi que ses

20 sels.

2) Un dérivé de formule (I) telle que définie à la revendication 1, dans laquelle  $R_{1a}$  est un radical hydroxy et  $R_{2a}$  est un atome d'hydrogène.

25

3) Un dérivé de formule (I) telle que définie à la revendication 1, dans laquelle  $R_{1a}$  et  $R_{2a}$  forment un groupement oxo.

30 4) Un dérivé de formule (I) telle que définie à l'une quelconque des revendications 1 à 3, dans laquelle  $R_4$  représente un radical alcoyle contenant de 1 à 6 atomes de carbone.

35 5) Un dérivé de formule (I) telle que définie à l'une quelconque des revendications 1 à 4, dans laquelle  $R_2$  représente un radical carboxy.

6) Un dérivé de formule (I) telle que définie à l'une quelconque des revendications 1 à 5, dans laquelle R<sub>3</sub> représente un radical alcoyle renfermant de 1 à 6 atomes de carbone, substitué par un radical phénylthio, cycloalcoylthio ou hétéroarylthio éventuellement substitué, tel que défini à la revendication 1.

7) Un dérivé de formule (I) telle que définie à l'une quelconque des revendications 1 à 6, dans laquelle R<sub>3</sub> représente un radical éthyl substitué par un radical thiénylthio, phénylthio substitué par halogène, cyclohexylthio ou cyclopentylthio.

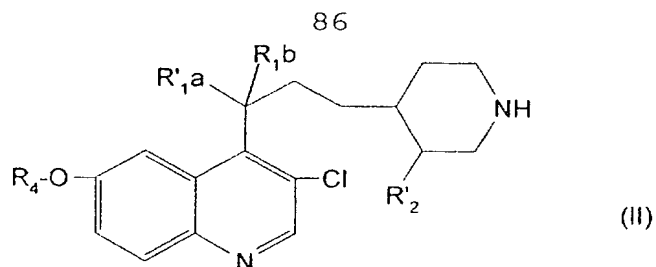
8) L'un quelconque des dérivés de formule générale (I) telle que définie à la revendication 1, dont les noms suivent :

L'acide -4-[3-hydroxy-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)-propyl]-1-[2-(2,5-difluoro-phénylsulfanyl)-éthyl]-pipéridine-3-carboxylique ;

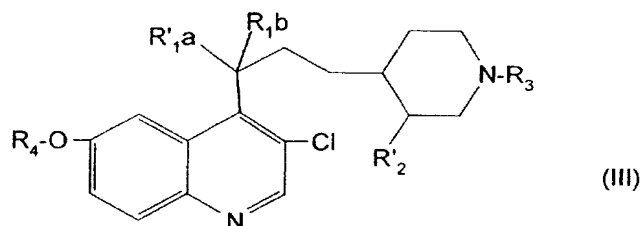
L'acide -4-[3-hydroxy-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)-propyl]-1-[2-(2-thiénylsulfanyl)-éthyl]-pipéridine-3-carboxylique ;

sous ses différentes formes isomères, séparées ou en mélanges, ainsi que ses sels.

9) Un procédé de préparation de dérivé de quinolyl propyl pipéridine selon la revendication 1, caractérisé en ce que l'on condense la chaîne R<sub>3</sub> définie dans la revendication 1, sur le dérivé de quinolyl propyl pipéridine de formule générale



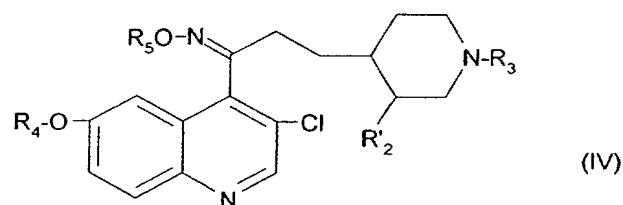
dans laquelle  $R_4$  est défini comme dans la revendication 1,  
 soit  $R'_{1a}$  représente un atome d'hydrogène ou un radical  
 hydroxy et  $R_{1b}$  représente un atome d'hydrogène soit  $R'_{1a}$  et  $R_{1b}$   
 5 forment un groupement oxo et  $R'_2$  représente un radical carboxy  
 ou carboxyméthyle protégé, pour obtenir un dérivé de quinolyl  
 propyl pipéridine de formule générale :



dans laquelle  $R'_{1a}$ ,  $R_{1b}$ ,  $R'_2$ ,  $R_3$  et  $R_4$  sont définis comme ci-  
 10 dessus,

puis, le cas échéant, traite le dérivé pour lequel  $R'_{1a}$  est un  
 radical hydroxy et  $R_{1b}$  est un atome d'hydrogène par un réactif  
 d'halogénéation,

ou bien, le cas échéant, transforme par oxydation le radical  
 15 hydroxy représenté par  $R'_{1a}$  en un radical oxo, puis, le cas  
 échéant, transforme celui-ci en un radical hydroxyimino ou  
 alcoyloxyimino, selon les méthodes connues, pour obtenir un  
 dérivé de quinolyl propyl pipéridine de formule générale :



20 pour lequel  $R'_2$ ,  $R_3$  et  $R_4$  sont définis comme précédemment, et  
 $R_5$  est un atome d'hydrogène ou un radical alcoyle, et réduit  
 le dérivé de formule générale (IV) pour lequel  $R_5$  est un atome

- d'hydrogène en amine, et le cas échéant transforme en une amine monoalcoylée ou dialcoylée, ou le cas échéant réduit le dérivé de formule générale (IV) pour lequel  $R_5$  est un atome d'hydrogène en hydroxylamine, ou le dérivé de formule
- 5 générale (IV) pour lequel  $R_5$  est un radical alcoyle en alcoyloxyamine, puis, le cas échéant, pour obtenir le dérivé pour lequel  $R_1$  est alcoyl alcoyloxy amino, transforme le dérivé obtenu pour lequel  $R_1$  est alcoyloxyamino par alcoylation,
- 10 puis transforme  $R'_2$  en un radical carboxy ou carboxyméthyl, et/ou, le cas échéant, réduit le radical carboxy ainsi obtenu ou le radical carboxy protégé que peut représenter  $R'_2$  en un radical hydroxyméthyle et le cas échéant transforme celui-ci en un radical carboxyméthyle selon les méthodes habituelles,
- 15 puis, le cas échéant, sépare les isomères, le cas échéant élimine le radical protecteur d'acide, et/ou, le cas échéant, transforme le produit obtenu en un sel.

10) Procédé selon la revendication 9, caractérisé en ce que l'on prépare le dérivé de quinolyl propyl pipéridine de

20 formule générale (II), pour lequel  $R'_{1a}$  est un atome d'hydrogène par oxydation en milieu basique d'un dérivé correspondant pour lequel  $R'_{1a}$  et  $R_{1b}$  sont des atomes d'hydrogène, la fonction amine de la pipéridine est protégée intermédiairement et  $R'_2$  est tel que défini précédemment ou

25 représente un radical carboxy ou carboxyméthyle, et, le cas échéant, reprotection du radical carboxy ou carboxyméthyle.

11) Procédé selon la revendication 9, caractérisé en ce que l'on prépare le dérivé de quinolyl propyl pipéridine de

formule générale (II) dans laquelle  $R'_{1a}$  et  $R_{1b}$  forment un

30 groupement oxo par oxydation selon les méthodes connues d'un dérivé de formule générale (II) dans laquelle  $R'_{1a}$  représente un radical hydroxy, obtenu comme décrit à la revendication

10.

12) Procédé selon la revendication 9, caractérisé en ce

35 que l'on prépare le dérivé de quinolyl propyl pipéridine de

- d'hydrogène en amine, et le cas échéant transforme en une amine monoalcoylée ou dialcoylée, ou le cas échéant réduit le dérivé de formule générale (IV) pour lequel  $R_5$  est un atome d'hydrogène en hydroxylamine, ou le dérivé de formule
- 5 générale (IV) pour lequel  $R_5$  est un radical alcoyle en alcoyloxyamine, puis, le cas échéant, pour obtenir le dérivé pour lequel  $R_{1a}$  est alcoyl alcoyloxy amino, transforme le dérivé obtenu pour lequel  $R_{1a}$  est alcoyloxyamino par alcoylation,
- 10 puis transforme  $R'_2$  en un radical carboxy ou carboxyméthyl, et/ou, le cas échéant, réduit le radical carboxy ainsi obtenu ou le radical carboxy protégé que peut représenter  $R'_2$  en un radical hydroxyméthyle et le cas échéant transforme celui-ci en un radical carboxyméthyle selon les méthodes habituelles,
- 15 puis, le cas échéant, sépare les isomères, le cas échéant élimine le radical protecteur d'acide, et/ou, le cas échéant, transforme le produit obtenu en un sel.

**10)** Procédé selon la revendication 9, caractérisé en ce que l'on prépare le dérivé de quinolyl propyl pipéridine de

20 formule générale (II), pour lequel  $R'_{1a}$  est un atome d'hydrogène par oxydation en milieu basique d'un dérivé correspondant pour lequel  $R'_{1a}$  et  $R_{1b}$  sont des atomes d'hydrogène, la fonction amine de la pipéridine est protégée intermédiairement et  $R'_2$  est tel que défini précédemment ou

25 représente un radical carboxy ou carboxyméthyle, et, le cas échéant, reprotection du radical carboxy ou carboxyméthyle.

**11)** Procédé selon la revendication 9, caractérisé en ce que l'on prépare le dérivé de quinolyl propyl pipéridine de

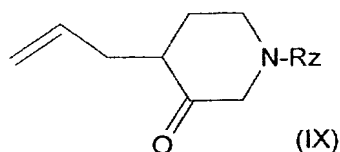
formule générale (II) dans laquelle  $R'_{1a}$  et  $R_{1b}$  forment un

30 groupement oxo par oxydation selon les méthodes connues d'un dérivé de formule générale (II) dans laquelle  $R'_{1a}$  représente un radical hydroxy, obtenu comme décrit à la revendication 10.

**12)** Procédé selon la revendication 9, caractérisé en ce

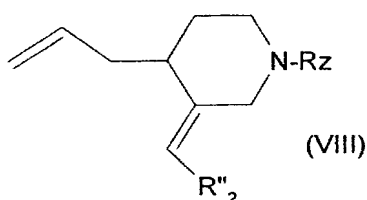
35 que l'on prépare le dérivé de quinolyl propyl pipéridine de

formule générale (II) pour lequel  $R'_2$  représente un radical carboxyméthyle protégé, et  $R'_{1a}$  et  $R_{1b}$  sont des atomes d'hydrogène, par un procédé selon lequel l'on condense par réaction de Witting un ylure de phosphore approprié sur un dérivé de pipéridine de formule générale :



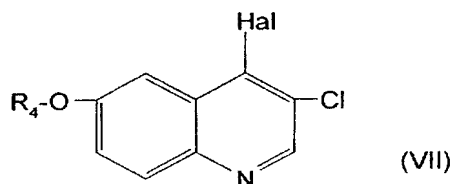
dans laquelle Rz représente un radical protecteur d'amino, pour obtenir un dérivé de formule

10



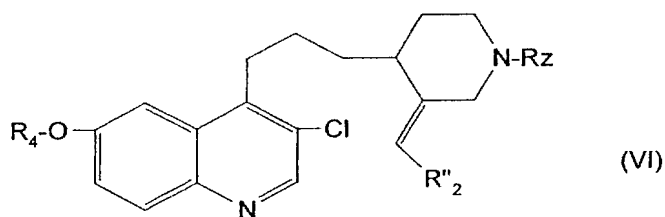
dans laquelle Rz est défini comme ci-dessus et  $R''_2$  représente un radical carboxy protégé, que l'on condense sur un dérivé de quinoléine de formule générale :

15



dans laquelle R4 est défini comme dans la revendication 1 et Hal représente un atome d'iode ou de brome, pour obtenir un dérivé de quinolyl propyl pipéridine de formule générale :

20



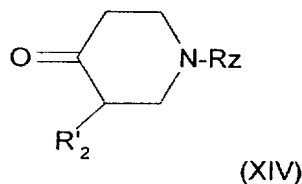
dans laquelle  $R''_2$  et Rz sont définis comme précédemment que l'on soumet à une hydrogénation sélective et, le cas échéant,

25

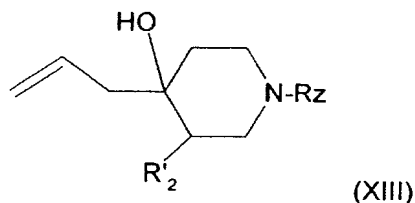
à une réaction de déprotection de l' amino.

13) Procédé selon la revendication 12, caractérisé en ce que l'on soumet le composé de formule (II) à une réduction du radical carboxyméthyle protégé en un radical hydroxyéthyle, transformation de celui-ci en un dérivé p-toluènesulfonyloxyéthyle, puis transformation de ce dérivé en dérivé vinylique par réaction d'élimination suivie de l'oxydation du dérivé obtenu et de l'introduction du groupement protecteur sur le radical carboxy ainsi obtenu.

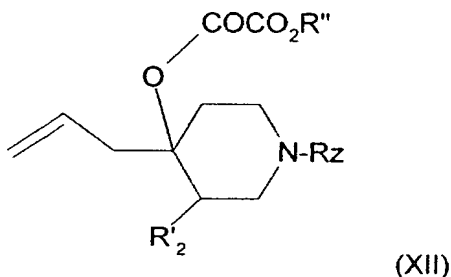
14) Procédé selon la revendication 9, caractérisé en ce que l'on prépare le dérivé de quinolyl propyl pipéridine de formule générale (II), pour lequel  $R'_{1a}$  et  $R_{1b}$  sont des atomes d'hydrogène, par allylation du cétoester de formule générale (XIV)



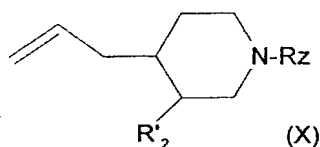
pour laquelle  $R'_2$  est défini comme dans la revendication 8 et  $R_z$  est défini comme dans la revendication 12, pour obtenir un dérivé de formule générale (XIII) :



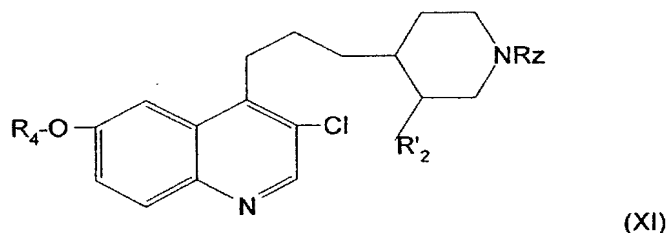
dans laquelle  $R'_2$  et  $R_z$  sont définis comme précédemment, que l'on fait agir avec un halogénure d'alkyloxalyle pour obtenir un dérivé de formule générale (XII) :



dans laquelle  $R''$  représente un radical alkyle et  $R'_2$  et  $R_z$  sont définis comme précédemment, que l'on soumet à une réaction de déoxygénation radicalaire, pour obtenir un dérivé  
5 de formule générale (X) :



dans laquelle  $R'_2$  et  $R_z$  sont définis comme précédemment, que  
10 l'on condense avec un dérivé de quinoléine de formule générale (VII) telle que définie à la revendication 10, pour obtenir un dérivé de formule générale (XI) :



15 puis élimine le radical  $R_z$  protecteur d' amino.

15) A titre de médicaments, les dérivés de quinolyl propylpipéridine tels que définis à la revendication 1 ainsi que leurs sels pharmaceutiquement acceptables.

20

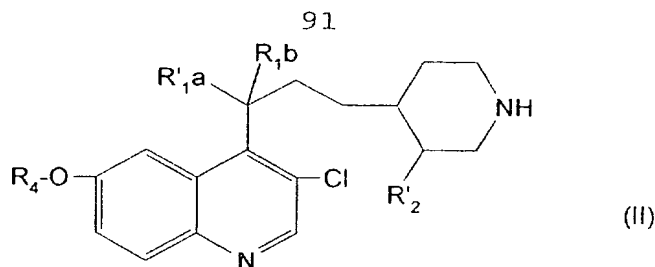
16) A titre de médicaments, les dérivés de quinolyl propylpipéridine tels que définis à l'une quelconque des revendications 2 à 8, ainsi que leurs sels pharmaceutiquement acceptables.

25

17) Compositions pharmaceutiques contenant, à titre de principe actif, au moins un médicament selon l'une des revendications 15 et 16.

30

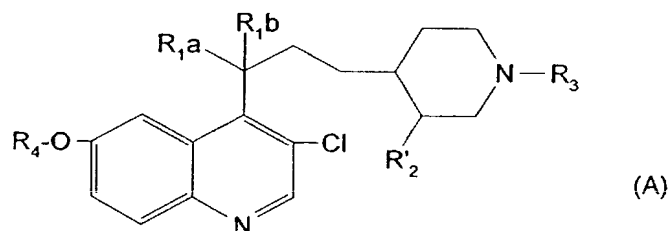
18) Un dérivé de quinolyl pipéridine, caractérisé en ce qu'il répond à la formule générale :



dans laquelle  $R_4$  est défini comme dans la revendication 1,  
 soit  $R'_{1a}$  représente un atome d'hydrogène ou un radical  
 hydroxy et  $R_{1b}$  représente un atome d'hydrogène soit  $R'_{1a}$  et  $R_{1b}$   
 5 forment un groupement oxo et  $R'_2$  est défini comme dans la  
 revendication 9.

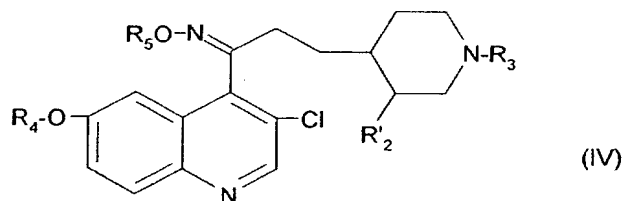
**19)** Un dérivé de quinolyl propyl pipéridine, caractérisé  
 en ce qu'il répond à la formule générale :

10



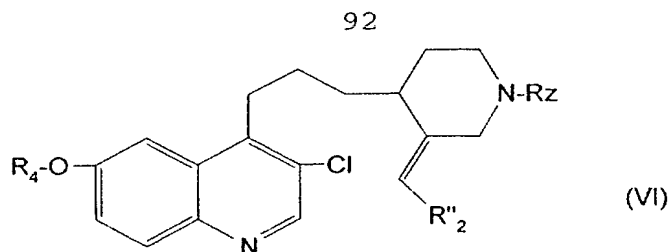
dans laquelle  $R_{1a}$ ,  $R_{1b}$ ,  $R_3$  et  $R_4$  sont définis comme dans la  
 revendication 1 et  $R'_2$  est défini comme dans la revendication  
 9.

**15 20)** Un dérivé de quinolyl propyl pipéridine, caractérisé  
 en ce qu'il répond à la formule générale :



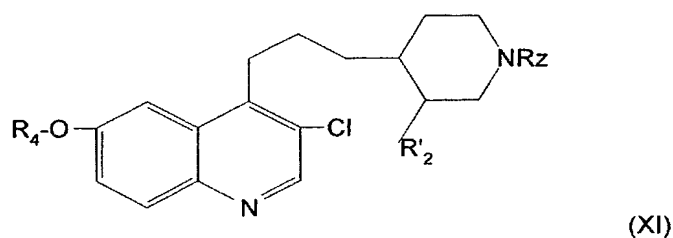
20 dans laquelle  $R_3$  et  $R_4$  sont définis comme dans la  
 revendication 1 et  $R'_2$  et  $R_5$  sont définis comme dans la  
 revendication 9.

**21)** Un dérivé de quinolyl propyl pipéridine, caractérisé  
 25 en ce qu'il répond à la formule générale :



dans laquelle  $R_4$  est défini comme dans la revendication 1 et  $R'_2$  et  $R_z$  sont définis comme dans la revendication 12.

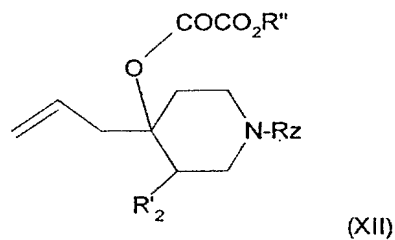
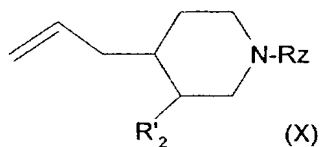
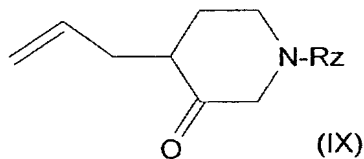
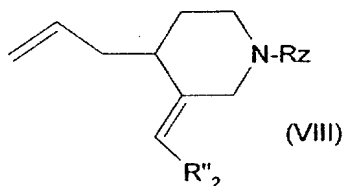
- 5        22) Un dérivé de quinolyl propyl pipéridine, caractérisé en ce qu'il répond à la formule générale :



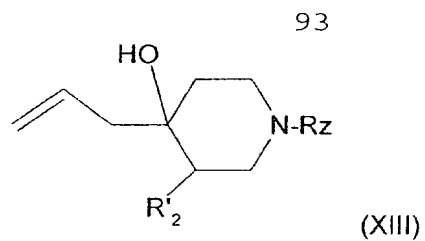
dans laquelle  $R_4$  est défini comme dans la revendication 1,  
 10  $R'_2$  est défini comme dans la revendication 9 et  $R_z$  est défini comme dans la revendication 12.

23) Les dérivés de pipéridine caractérisé en ce qu'ils répondent aux formules :

15



20 et



dans lesquelles  $R'_2$  est défini comme dans la revendication 9 et  $R''_2$  et  $R_z$  sont définis comme dans la revendication 12.

**BREVET D'INVENTION****CERTIFICAT D'UTILITÉ**

Code de la propriété intellectuelle - Livre VI



## DÉPARTEMENT DES BREVETS

26 bis, rue de Saint Pétersbourg

75800 Paris Cedex 08

Téléphone : 01 53 04 53 04 Télécopie : 01 42 93 59 30

DÉSIGNATION D'INVENTEUR(S) Page N° 1. / .3.

(Si le demandeur n'est pas l'inventeur ou l'unique inventeur)

Cet imprimé est à remplir lisiblement à l'encre noire

09 113 W / 260899

<b>Vos références pour ce dossier</b> (facultatif)		SI/FRA V2002/0025	
<b>N° D'ENREGISTREMENT NATIONAL</b>		02/11213	
<b>TITRE DE L'INVENTION (200 caractères ou espaces maximum)</b>			
Dérivés de la quinolyl propyl pipéridine, leur procédé et intermédiaires de préparation et les compositions qui les contiennent.			
<b>LE(S) DEMANDEUR(S) :</b>			
AVENTIS PHARMA S.A. 20, avenue Raymond Aron 92160 ANTONY			
<b>DESIGNE(NT) EN TANT QU'INVENTEUR(S) : (Indiquez en haut à droite «Page N° 1/1» S'il y a plus de trois inventeurs, utilisez un formulaire identique et numérotez chaque page en indiquant le nombre total de pages).</b>			
<b>Nom</b>		BACQUE	
<b>Prénoms</b>		Eric	
<b>Adresse</b>	<b>Rue</b>	123, allée de la Clairière	
	<b>Code postal et ville</b>	91190	GIF SUR YVETTE
<b>Société d'appartenance (facultatif)</b>		AVENTIS PHARMA S.A	
<b>Nom</b>		BIGOT	
<b>Prénoms</b>		Antony	
<b>Adresse</b>	<b>Rue</b>	8, rue Jean Rostand	
	<b>Code postal et ville</b>	91300	MASSY
<b>Société d'appartenance (facultatif)</b>		AVENTIS PHARMA S.A	
<b>Nom</b>		EL AHMAD	
<b>Prénoms</b>		Youssef	
<b>Adresse</b>	<b>Rue</b>	11, avenue de Verdun	
	<b>Code postal et ville</b>	94000	CRETEIL
<b>Société d'appartenance (facultatif)</b>		AVENTIS PHARMA S.A.	
<b>DATE ET SIGNATURE(S) DU (DES) DEMANDEUR(S) OU DU MANDATAIRE (Nom et qualité du signataire)</b>			
Romainville, le 10 Septembre 2002. Pierrick ROUSSEAU Mandataire			

La loi n°78-17 du 6 janvier 1978 relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés s'applique aux réponses faites à ce formulaire.  
Elle garantit un droit d'accès et de rectification pour les données vous concernant auprès de l'INPI.

**DÉPARTEMENT DES BREVETS**

26 bis, rue de Saint Pétersbourg

75800 Paris Cedex 08

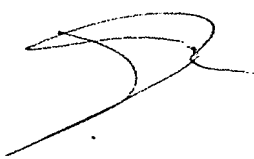
Téléphone : 01 53 04 53 04 Télécopie : 01 42 93 59 30

**DÉSIGNATION D'INVENTEUR(S) Page N° 2. / 3.**

(Si le demandeur n'est pas l'inventeur ou l'unique inventeur)

Cet imprimé est à remplir lisiblement à l'encre noire

DB 113 W / 260899

<b>V s références pour ce dossier</b> (facultatif)		SI/FRAV2002/0025	
<b>N° D'ENREGISTREMENT NATIONAL</b>		02M 213	
<b>TITRE DE L'INVENTION (200 caractères ou espaces maximum)</b>			
Dérivés de la quinolyl propyl pipéridine, leur procédé et intermédiaires de préparation et les compositions qui les contiennent.			
<b>LE(S) DEMANDEUR(S) :</b>			
AVENTIS PHARMA S.A. 20, avenue Raymond Aron 92160 ANTONY			
<b>DESIGNE(NT) EN TANT QU'INVENTEUR(S) : (Indiquez en haut à droite «Page N° 1/1» S'il y a plus de trois inventeurs, utilisez un formulaire identique et numérotez chaque page en indiquant le nombre total de pages).</b>			
<b>Nom</b>		MALLERON	
<b>Prénoms</b>		Jean-Luc	
<b>Adresse</b>	<b>Rue</b>	2, allée Renoir	
	<b>Code postal et ville</b>	91460	MARCOUSSIS
<b>Société d'appartenance (facultatif)</b>		AVENTIS PHARMA S.A.	
<b>Nom</b>		MIGNANI	
<b>Prénoms</b>		Serge	
<b>Adresse</b>	<b>Rue</b>	14, avenue de Robinson	
	<b>Code postal et ville</b>	92290	CHATENAY-MALABRY
<b>Société d'appartenance (facultatif)</b>		AVENTIS PHARMA S.A.	
<b>Nom</b>		RONAN	
<b>Prénoms</b>		Baptiste	
<b>Adresse</b>	<b>Rue</b>	15, allée des Noisetiers	
	<b>Code postal et ville</b>	92140	CLAMART
<b>Société d'appartenance (facultatif)</b>			
<b>DATE ET SIGNATURE(S) DU (DES) DEMANDEUR(S) OU DU MANDATAIRE (Nom et qualité du signataire)</b>			
Romainville, le 10 Septembre 2002. Pierrick ROUSSEAU Mandataire			

La loi n°78-17 du 6 janvier 1978 relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés s'applique aux réponses faites à ce formulaire.  
Elle garantit un droit d'accès et de rectification pour les données vous concernant auprès de l'INPI.

**BREVET D'INVENTION****CERTIFICAT D'UTILITÉ**

Code de la propriété intellectuelle - Livre VI



N° 11235°02

**DÉPARTEMENT DES BREVETS**

26 bis, rue de Saint Pétersbourg

75800 Paris Cedex 08

Téléphone : 01 53 04 53 04 Télécopie : 01 42 93 59 30

**DÉSIGNATION D'INVENTEUR(S) Page N° 3. / 3..**

(Si le demandeur n'est pas l'inventeur ou l'unique inventeur)

Cet imprimé est à remplir lisiblement à l'encre noire

08 113 W / 260899

<b>Vos références pour ce dossier</b> (facultatif)		SI/FRAV2002/0025	
<b>N° D'ENREGISTREMENT NATIONAL</b>		6211213	
<b>TITRE DE L'INVENTION (200 caractères ou espaces maximum)</b>			
Dérivés de la quinolyl propyl pipéridine, leur procédé et intermédiaires de préparation et les compositions qui les contiennent.			
<b>LE(S) DEMANDEUR(S) :</b>			
AVENTIS PHARMA S.A 20, avenue Raymond Aron 92160 ANTONY			
<b>DESIGNE(NT) EN TANT QU'INVENTEUR(S) : (Indiquez en haut à droite «Page N° 1/1» S'il y a plus de trois inventeurs, utilisez un formulaire identique et numérotez chaque page en indiquant le nombre total de pages).</b>			
<b>Nom</b>		TABART	
<b>Prénoms</b>		Michel	
<b>Adresse</b>	<b>Rue</b>	3, rue Paul Langevin	
	<b>Code postal et ville</b>	91290	LA NORVILLE
<b>Société d'appartenance (facultatif)</b>		AVENTIS PHARMA S.A	
<b>Nom</b>		VIVIANI	
<b>Prénoms</b>		Fabrice	
<b>Adresse</b>	<b>Rue</b>	46, rue Jules Fossier	
	<b>Code postal et ville</b>	95380	LOUVRES
<b>Société d'appartenance (facultatif)</b>		AVENTIS PHARMA S.A	
<b>Nom</b>			
<b>Prénoms</b>			
<b>Adresse</b>	<b>Rue</b>		
	<b>Code postal et ville</b>		
<b>Société d'appartenance (facultatif)</b>			
<b>DATE ET SIGNATURE(S) DU (DES) DEMANDEUR(S) OU DU MANDATAIRE (Nom et qualité du signataire)</b>			
Romainville, le 10 Septembre 2002. Pierriek ROUSSEAU Mandataire			

La loi n°78-17 du 6 janvier 1978 relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés s'applique aux réponses faites à ce formulaire.  
Elle garantit un droit d'accès et de rectification pour les données vous concernant auprès de l'INPI.

